

## Bibliographic Fields

## Document Identity

(19)【発行国】  
日本国特許庁 (JP)  
(12)【公報種別】  
公開特許公報 (A)  
(11)【公開番号】  
特開平8-151380

(43)【公開日】  
平成8年(1996)6月11日

## Public Availability

(43)【公開日】  
平成8年(1996)6月11日

## Technical

(54)【発明の名称】  
ビス(トリフルオロメチルピロロインドールカルボン酸エステル)誘導体及びその製造方法

(51)【国際特許分類第6版】  
C07D487/04 137 9271-4C  
// A61K 31/40 ADU  
ADZ

【請求項の数】  
5  
【出願形態】  
OL  
【全頁数】  
16

## Filing

【審査請求】  
未請求  
(21)【出願番号】  
特願平6-295276  
(22)【出願日】  
平成6年(1994)11月29日

(19) [Publication Office]  
Japan Patent Office (JP)  
(12) [Kind of Document]  
Unexamined Patent Publication (A)  
(11) [Publication Number of Unexamined Application]  
Japan Unexamined Patent Publication Hei 8- 151380  
(43) [Publication Date of Unexamined Application]  
1996 (1996) June 11\*

(43) [Publication Date of Unexamined Application]  
1996 (1996) June 11\*

(54) [Title of Invention]  
**BIS (TRIFLUOROMETHYL PYRROLO INDOLE CARBOXYLIC ACID ESTER) DERIVATIVE AND ITS MANUFACTURING METHOD**

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]  
C07D487/041379271-4C  
//A61K31 /40ADU  
ADZ  
[Number of Claims]  
5  
[Form of Application]  
OL  
[Number of Pages in Document]  
16

[Request for Examination]  
Unrequested  
(21) [Application Number]  
Japan Patent Application Hei 6- 295276  
(22) [Application Date]  
1994 (1994) November 29\*

## Parties

## Applicants

(71)【出願人】

【識別番号】

000001395

【氏名又は名称】

杏林製薬株式会社

【住所又は居所】

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

(71)【出願人】

【識別番号】

000173762

【氏名又は名称】

財団法人相模中央化学研究所

【住所又は居所】

神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000001395

[Name]

KYORIN PHARMACEUTICAL CO. LTD. (DN  
69-055-0488)

[Address]

Tokyo Chiyoda-ku Kanda Surugadai 2-5

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000173762

[Name]

SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER (DB  
69-172-6959)

[Address]

Kanagawa Prefecture Sagami-hara City Nishi Onuma  
4-Chome 4-1

## Inventors

(72)【発明者】

【氏名】

福田 保路

【住所又は居所】

栃木県小山市乙女3-21-13-202

(72)【発明者】

【氏名】

古田 浩祐

【住所又は居所】

栃木県下都賀郡野木町丸林230-5

(72)【発明者】

【氏名】

大森 康男

【住所又は居所】

栃木県下都賀郡野木町友沼5905-280

(72) [Inventor]

[Name]

Fukuda \*\*

[Address]

Tochigi Prefecture Koyama City Otome 3- 21- 13- 202

(72) [Inventor]

[Name]

Furuta \*\*

[Address]

Tochigi Prefecture Shimotsuga-gun Nogi-machi Marubayashi  
230- 5

(72) [Inventor]

[Name]

Omori Yasuo

[Address]

Tochigi Prefecture Shimotsuga-gun Nogi-machi Tomonuma  
5905- 280

(72)【発明者】

【氏名】

胡 博之

【住所又は居所】

栃木県下都賀郡野木町友沼5932

(72)【発明者】

【氏名】

寺島 孜郎

【住所又は居所】

東京都世田谷区経堂2-27-4

## Agents

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】

本多 小平 (外3名)

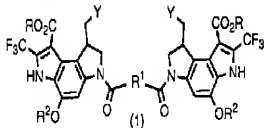
## Abstract

(57)【要約】

【構成】

下記一般式(1)又は(2)で表されるビス(トリフルオロメチルピロインドールカルボン酸エステル)誘導体。

【化 1】



一般式(1)の具体例として、(S,S)-[3,3'-カルボニルビス(イミノ-1H-インドール-5-ジイル)-2-イルカルボニル]ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール-8-カルボン酸メチル]がある。

【効果】

癌細胞に対する選択性が高く、低毒性で、固形腫瘍に対しても強い活性を有する。

(72) [Inventor]

[Name]

\*Hiroyuki

[Address]

Tochigi Prefecture Shimotsuga-gun Nogi-machi Tomonuma 5932

(72) [Inventor]

[Name]

Terajima Atsuro

[Address]

Tokyo Setagaya-ku Kyodo 2- 27- 4

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

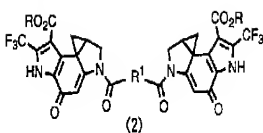
\*\*\*\* (3 others )

(57) [Abstract ]

[Constitution ]

bis (trifluoromethyl pyrrolo indole carboxylic acid ester ) derivative . which is displayed with below-mentioned General Formula (1) or (2)

[Chemical Formula 1 ]



As embodiment of General Formula (1), (S, S ) - there is a [3, 3' -carbonyl bis (imino -1H-indole -5-di yl ) - 2 -ylcarbonyl ] bis - [1 -chloromethyl -5-hydroxy -7-trifluoromethyl -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -c ] indole -8-carboxylic acid methyl ] .

[Effect (s) ]

It possesses activity where selectivity for cancer cell is high, with the low toxicity , vis-a-vis solid tumor is strong.

## Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(1)

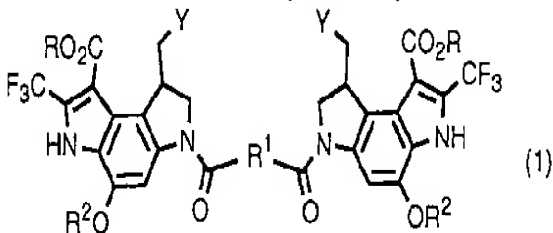
【化 1】

[Claim (s)]

[Claim 1]

Below-mentioned General Formula (1)

[Chemical Formula 1]

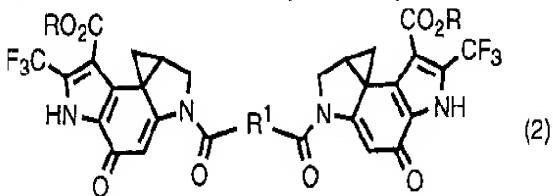


又は下記一般式(2)

【化 2】

Or below-mentioned General Formula (2)

[Chemical Formula 2]

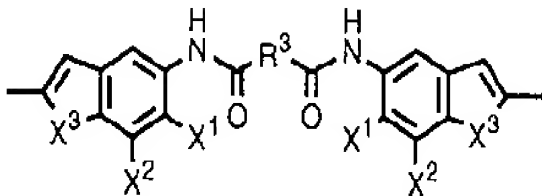


(式中、R は直鎖もしくは分枝状の C1~C6 の低級アルキル基、R' は a.)

【化 3】

(In Formula, as for R as for lower alkyl group, R<sup>1</sup> of straight or branched C1~C6 a.)

[Chemical Formula 3]

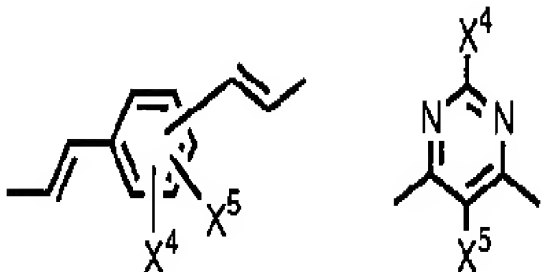


( $X^1$ ,  $X^2$  は互いに独立して水素原子, OH, OR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>は直鎖もしくは分枝状の C1-C6 の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCOR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状の C1-C6 の低級アルキル基、 $X^3$  は NH, O 又は S, R<sup>3</sup> は)

(As for  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$  becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR<sup>4</sup> (As for R<sup>4</sup> lower alkyl group, or optionally substitutable aryl group of straight or branched C1-C6), the OCOR<sup>4</sup> (As for R<sup>4</sup> same as description above), or as for lower alkyl group,  $X^{<sup>3</sup>}$  of straight or branched C1-C6 as for NH, O or the S, R<sup>3</sup> )

【化 4】

[Chemical Formula 4]



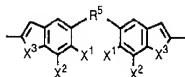
( $X^4$  及び  $X^5$  は互いに独立して水素原子, OH, OR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>は直鎖もしくは分枝状の C1-C6 の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCOR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状の C1-C6 の低級アルキル基)を示す。

(As for  $X^{<sup>4</sup>}$  and  $X^{<sup>5</sup>}$  becoming independent mutually, the hydrogen atom, OH, OR<sup>4</sup> (As for R<sup>4</sup> lower alkyl group, or optionally substitutable aryl group of straight or branched C1-C6), OCOR<sup>4</sup> (As for R<sup>4</sup> same as description above), or lower alkyl group of straight or branched C1-C6 ) is shown.

)

b.

【化 5】



)

b.

[Chemical Formula 5]

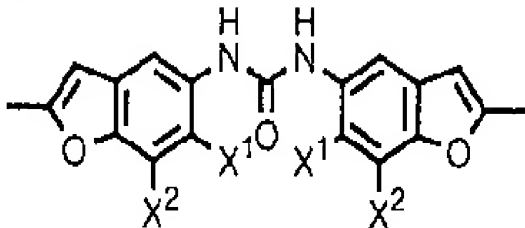
( $X^1$ 、 $X^2$ 及び $X^3$ は前記と同じ、 $R^5$ は $X^3$  ( $X^3$ は前記と同じ)、  
 $-(CH_2)_n-$  ( $n$ は0~4の整数)、 $-(CH=CH)_m-$  ( $m$ は1又は2)、  
 $-(C\equiv C)_m-$  ( $m$ は前記と同じ)、 $-X^3-(CH_2)_n-X^3-$  ( $X^3$ 及び $n$ は前記と同じ)を示す。)、

c.

【化 6】

c.

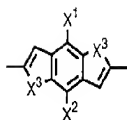
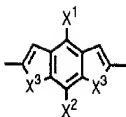
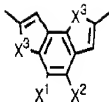
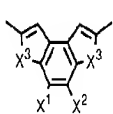
[Chemical Formula 6]



(X1	及びX2	は前記と同じ)又は
<seq>X1	And X2	Same as description above) or
d.		
d.		

【化 7】

[Chemical Formula 7]



( $X^1$ ,  $X^2$  及び  $X^3$  は前記と同じ)、 $R^2$  は水素原子、水酸基の保護基又は生体内で分解可能な置換基、 $Y$  はハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、又はアジド基を示す。

)で表されるビス(トリフルオロメチルピロロインドールカルボン酸エステル)誘導体、その光学活性体並びにそれらの薬理学的上許容される塩。

【請求項 2】

下記一般式(3)

【化 8】

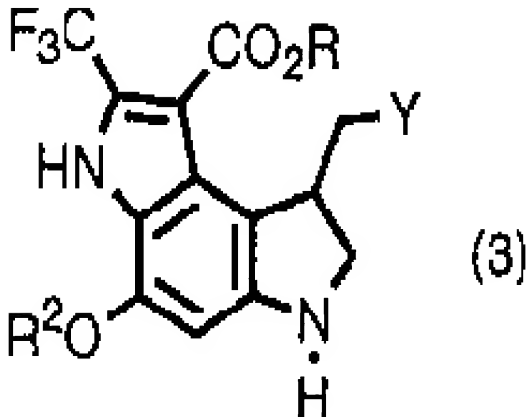
(As for  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$  and  $X^{<sup>3</sup>}$  same as description above) As for  $R^{<sup>2</sup>}$  degradable as for substituent,  $Y$  halogen atom, aryl sulfonyloxy group, lower alkyl sulfonyloxy group, haloalkyl sulfonyloxy group, or azido group is shown with protecting group or in-vivo of hydrogen atom, hydroxy group.

) With optical isomer and those pharmacologically acceptable salt. of bis (trifluoromethyl pyrrolo indole carboxylic acid ester) derivative, which is displayed

[Claim 2]

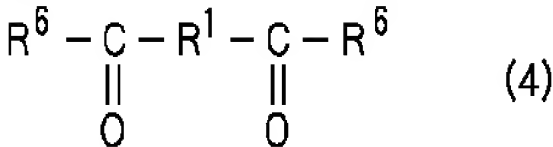
Below-mentioned general formula (3)

[Chemical Formula 8]



(式中 R は直鎖もしくは分枝状の C1~C6 の低級アルキル基、R<sup>2</sup> は水素原子、水酸基の保護基、又は生体内で分解可能な置換基、Y はハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、又はアジド基を示す。)で表される化合物、又はその塩を一般式(4)

【化 9】



(R<sup>6</sup>はOH、又は反応性残基を示す。)で表される化合物でアシル化すること特徴とする下記一般式(1)

compound, or its salt which is displayed with (As for R in Formula as for lower alkyl group, R<sup>2</sup> of straight or branched C1~C6 degradable as for substituent, Y halogen atom, aryl sulfonyloxy group, lower alkyl sulfonyloxy group, haloalkyl sulfonyloxy group, or azido group is shown with protecting group, or the in-vivo of hydrogen atom, hydroxy group.) general formula (4)

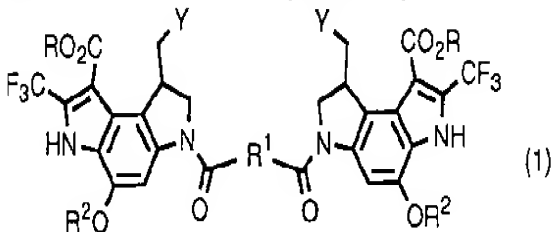
[Chemical Formula 9]

With compound which is displayed with (R<sup>6</sup> shows OH, or reactivity residue.) acylation the below-mentioned General Formula which designates that it



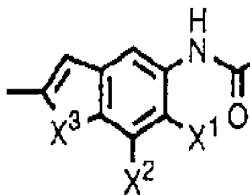
般式(1)

【化 10】



(式中、R は直鎖もしくは分枝状の C1~C6 の低級アルキル基、R¹ は a.)

【化 11】



(X¹、X² は互いに独立して水素原子、OH、OR<sup>1</sup>(R¹は直鎖もしくは分枝状の C1~C6 の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCOR<sup>1</sup>(R¹は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状の C1~C6 の低級アルキル基、X³ は NH、O 又は S、R³ は)

【化 12】

does as feature (1)

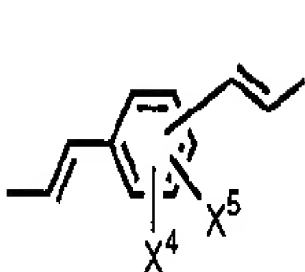
[Chemical Formula 10]

(In Formula, as for R as for lower alkyl group, R<sup>1</sup> of straight or branched C1~C6 a.)

[Chemical Formula 11]

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR<sup>1</sup> (As for R<sup>1</sup> lower alkyl group, or optionally substitutable aryl group of straight or branched C1~C6), the OCOR<sup>1</sup> (As for R<sup>1</sup> same as description above), or as for lower alkyl group, X<sup>3</sup> of straight or branched C1~C6 as for NH, O or the S, R<sup>3</sup> )

[Chemical Formula 12]

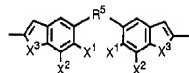


( $X^4$  及び  $X^5$  は互いに独立して水素原子、OH、 $OR^4$ ( $R^4$  は直鎖もしくは分枝状の C1-C6 の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアール基)、 $OCOR^4$ ( $R^4$  は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状の C1-C6 の低級アルキル基)を示す。

)

b.

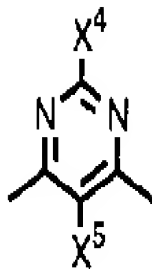
【化 13】



( $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は前記と同じ、 $R^5$  は  $X^3$  ( $X^3$  は前記と同じ)、  
 -  $(CH_2)_n$  - ( $n$  は 0 ~ 4 の整数)、-  $(CH=CH)_m$  - ( $m$  は 1 又は 2)、  
 -  $(C\equiv C)_m$  - ( $m$  は前記と同じ)、-  $X^3$  -  $(CH_2)_n$  -  $X^3$  - ( $X^3$  及び  $n$  は前記と同じ) を示す。)、

c.

【化 14】



(As for  $X^{<sup>4</sup>}$  and  $X^{<sup>5</sup>}$  becoming independent mutually, the hydrogen atom, OH,  $OR^{<sup>4</sup>}$  (As for  $R^{<sup>4</sup>}$  lower alkyl group, or optionally substitutable aryl group of straight or branched C1-C6),  $OCOR^{<sup>4</sup>}$  (As for  $R^{<sup>4</sup>}$  same as description above), or lower alkyl group of straight or branched C1-C6) is shown.

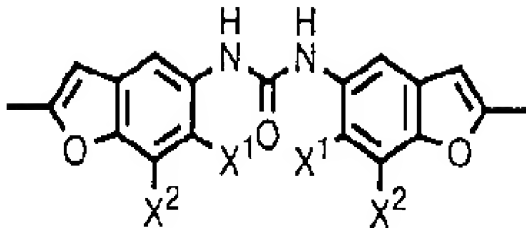
)

b.

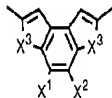
[Chemical Formula 13]

c.

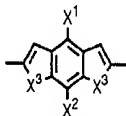
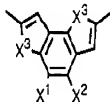
[Chemical Formula 14]



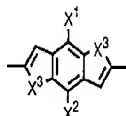
(X1	及びX2	は前記と同じ)又は
<seq>X1	And X2	Same as description above) or
d.		
d.		



【化 15】



[Chemical Formula 15]



(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> 及び X<sup>3</sup> は前記と同じ)、R<sup>2</sup> は水素原子、水酸基の保護基、又は生体内で分解可能な置換基、Y はハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、又はアジド基を示す。

)で表される化合物の製造方法。

#### 【請求項 3】

下記一般式(1a)

【化 16】

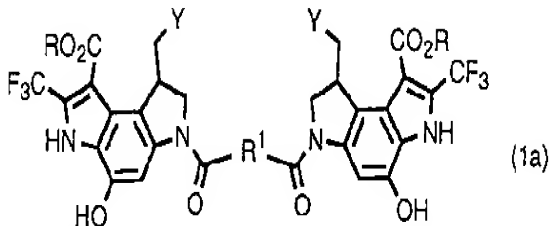
(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> and X<sup>3</sup> same as description above) As for R<sup>2</sup> degradable as for substituent, Y halogen atom, aryl sulfonyloxy group, lower alkyl sulfonyloxy group, haloalkyl sulfonyloxy group, or azido group is shown with protecting group, or in-vivo of hydrogen atom, hydroxy group.

) With manufacturing method, of compound which is displayed

#### 【Claim 3】

Below-mentioned General Formula (1 a)

【Chemical Formula 16】

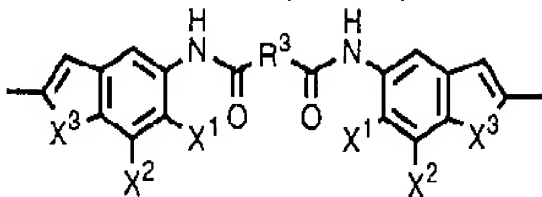


(式中、R は直鎖もしくは分枝状の C1~C6 の低級アルキル基、R<sup>1</sup> は a.)

(In Formula, as for R as for lower alkyl group, R<sup><sup>1</sup></sup> of straight or branched C1~C6 a.)

【化 17】

[Chemical Formula 17]

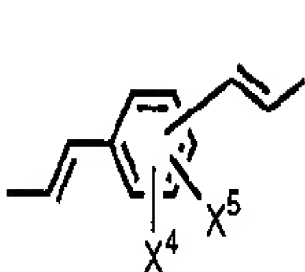


(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> は互いに独立して水素原子、OH、OR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>は直鎖もしくは分枝状の C1~C6 の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCOR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状の C1~C6 の低級アルキル基、X<sup>3</sup> は NH、O 又は S、R<sup>3</sup> は)

(As for X<sup><sup>1</sup></sup>, X<sup><sup>2</sup></sup> becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR<sup><sup>4</sup></sup> (As for R<sup><sup>4</sup></sup> lower alkyl group, or optionally substitutable aryl group of straight or branched C1~C6 ), the OCOR<sup><sup>4</sup></sup> (As for R<sup><sup>4</sup></sup> same as description above), or as for lower alkyl group, X<sup><sup>3</sup></sup> of straight or branched C1~C6 as for NH, O or the S, R<sup><sup>3</sup></sup> )

【化 18】

[Chemical Formula 18]

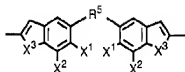


( $X^4$  及び  $X^5$  は互いに独立して水素原子、OH、 $OR^4$ ( $R^4$  は直鎖もしくは分枝状の C1-C6 の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアール基)、 $OCOR^4$ ( $R^4$  は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状の C1-C6 の低級アルキル基)を示す。

)

b.

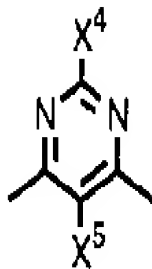
【化 19】



( $X^1$ 、 $X^2$ 及び $X^3$ は前記と同じ、 $R^5$  は $X^3$  ( $X^3$ は前記と同じ)、  
 -  $(CH_2)_n$  - ( $n$  は 0 ~ 4 の整数)、 $-(CH=CH)_m$  - ( $m$  は 1 又は 2)、  
 -  $(C\equiv C)_m$  - ( $m$  は前記と同じ)、 $-X^3 - (CH_2)_n - X^3$  - ( $X^3$  及び  $n$  は前記と同じ) を示す。)、

c.

【化 20】



(As for  $X^{<sup>4</sup>}$  and  $X^{<sup>5</sup>}$  becoming independent mutually, the hydrogen atom, OH,  $OR^{<sup>4</sup>}$  (As for  $R^{<sup>4</sup>}$  lower alkyl group, or optionally substitutable aryl group of straight or branched C1-C6),  $OCOR^{<sup>4</sup>}$  (As for  $R^{<sup>4</sup>}$  same as description above), or lower alkyl group of straight or branched C1-C6) is shown.

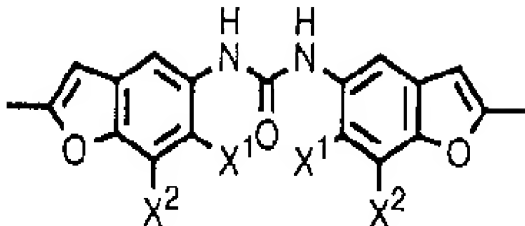
)

b.

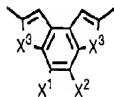
[Chemical Formula 19]

c.

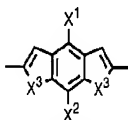
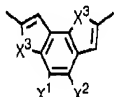
[Chemical Formula 20]



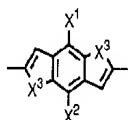
(X1	及びX2	は前記と同じ)又は
<seq>X1	And X2	Same as description above) or
d.		
d.		



【化 21】



[Chemical Formula 21]



(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> 及び X<sup>3</sup> は前記と同じ)、Y はハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、又はアジド基を示す。

)で表される化合物と一般式(5)

R<sup>6</sup>-Z (5)

(式中、R<sup>6</sup> は生体内で分解可能な置換基、Z は反応性残基を示す。)で表される化合物と反応させることを特徴とする下記一般式(1b)

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> and X<sup>3</sup> same as description above) Y shows halogen atom, aryl sulfonyloxy group, lower alkyl sulfonyloxy group, haloalkyl sulfonyloxy group, or azido group.

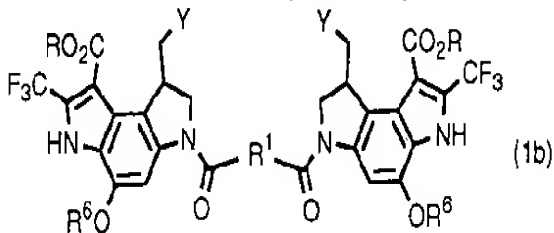
) With compound and general formula which are displayed (5)

R<sup>6</sup>-Z (5)

Below-mentioned General Formula which designates that it reacts with the compound which is displayed with (In Formula, as for R<sup>6</sup>-degradable as for substituent, Z reactivity residue is shown with in-vivo.) as feature (1 b)

【化 22】

[Chemical Formula 22]



(式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>及びYは前記と同じ。)で表される化合物の製造方法。

manufacturing method, of compound which is displayed with (In Formula, as for R, R<sup><sup>1</sup></sup>, R<sup><sup>6</sup></sup> and Y same as description above.)

【請求項 4】

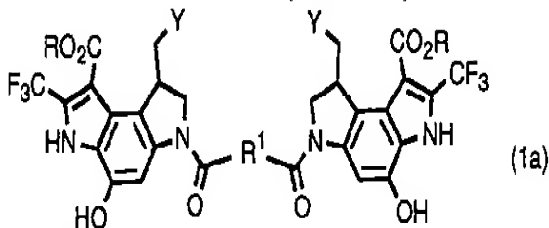
[Claim 4]

下記一般式(1a)

Below-mentioned General Formula (1 a)

【化 23】

[Chemical Formula 23]

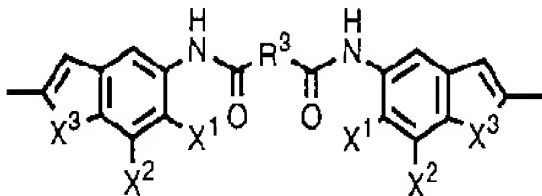


(式中、R は直鎖もしくは分枝状の C1-C6 の低級アルキル基、R<sup>1</sup> は a.)

(In Formula, as for R as for lower alkyl group, R<sup><sup>1</sup></sup> of straight or branched C1-C6 a.)

【化 24】

[Chemical Formula 24]

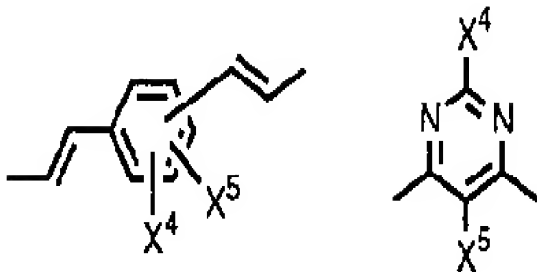


( $X^1$ ,  $X^2$  は互いに独立して水素原子, OH, OR<sup>+</sup>(R<sup>+</sup>は直鎖もしくは分枝状の C1-C6 の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCOR<sup>+</sup>(R<sup>+</sup>は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状の C1-C6 の低級アルキル基、 $X^3$  は NH, O 又は S, R<sup>+</sup> は)

(As for  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$  becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR<sup><sup>4</sup></sup> (As for R<sup><sup>4</sup></sup> lower alkyl group, or optionally substitutable aryl group of straight or branched C1-C6 ), the OCOR<sup><sup>4</sup></sup> (As for R<sup><sup>4</sup></sup> same as description above), or as for lower alkyl group,  $X^{<sup>3</sup>}$  of straight or branched C1-C6 as for NH, O or the S, R<sup><sup>3</sup></sup> )

【化 25】

[Chemical Formula 25]



( $X^4$  及び  $X^5$  は互いに独立して水素原子, OH, OR<sup>+</sup>(R<sup>+</sup>は直鎖もしくは分枝状の C1-C6 の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCOR<sup>+</sup>(R<sup>+</sup>は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状の C1-C6 の低級アルキル基)を示す。

(As for  $X^{<sup>4</sup>}$  and  $X^{<sup>5</sup>}$  becoming independent mutually, the hydrogen atom, OH, OR<sup><sup>4</sup></sup> (As for R<sup><sup>4</sup></sup> lower alkyl group, or optionally substitutable aryl group of straight or branched C1-C6 ), OCOR<sup><sup>4</sup></sup> (As for R<sup><sup>4</sup></sup> same as description above), or lower alkyl group of straight or branched C1-C6 ) is shown.



)

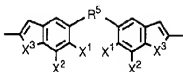
)

b.

b.

【化 26】

[Chemical Formula 26]



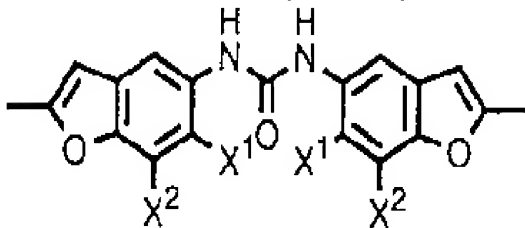
( $X^1$ 、 $X^2$ 及び $X^3$ は前記と同じ、 $R^5$ は $X^3$  ( $X^3$ は前記と同じ)、  
 $-(CH_2)_n-$  ( $n$ は0~4の整数)、 $-(CH=CH)_m-$  ( $m$ は1又は2)、  
 $-(C\equiv C)_m-$  ( $m$ は前記と同じ)、 $-X^3-(CH_2)_n-X^3-$  ( $X^3$ 及び $n$   
 は前記と同じ)を示す。)、

c.

c.

【化 27】

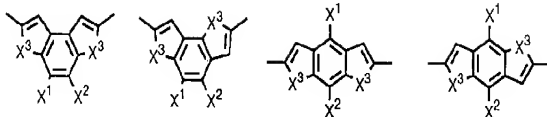
[Chemical Formula 27]



(X1	及びX2	は前記と同じ)又は
<seq>X1	And X2	Same as description above) or
d.		
d.		

【化 28】

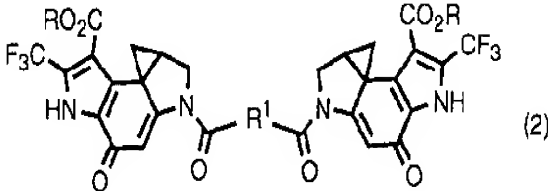
[Chemical Formula 28]



( $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は前記と同じ)、Y はハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、又はアジド基を示す。

)で表される化合物を塩基触媒存在下で閉環することを特徴とする下記一般式(2)

【化 29】



(式中、R 及び  $R^1$  は前記と同じ。)で表される化合物の製造方法。

【請求項 5】

下記一般式(2)

【化 30】

(As for  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$  and  $X^{<sup>3</sup>}$  same as description above) Y shows halogen atom, aryl sulfonyloxy group, lower alkyl sulfonyloxy group, haloalkyl sulfonyloxy group, or azido group.

) With compound which is displayed under base catalyst existing ring closing thebelow-mentioned General Formula which designates that it does as feature (2)

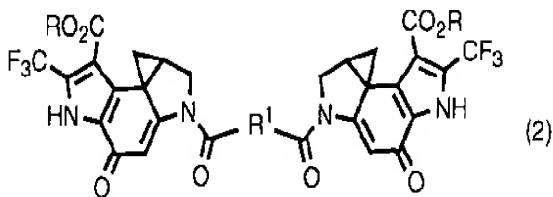
[Chemical Formula 29]

manufacturing method, of compound which is displayed with (In Formula, as for R and  $R^{<sup>1</sup>}$  same as description above.)

[Claim 5]

Below-mentioned General Formula (2)

[Chemical Formula 30]

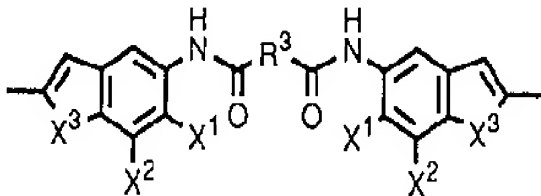


(式中、R は直鎖もしくは分枝状の C1~C6 の低級アルキル基、R<sup>1</sup> は a.)

【化 31】

(In Formula, as for R as for lower alkyl group, R<sup><sup>1</sup></sup> of straight or branched C1~C6 a.)

[Chemical Formula 31]

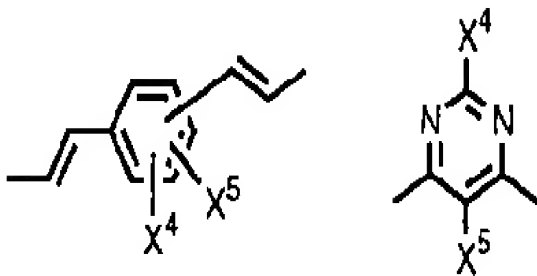


(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> は互いに独立して水素原子、OH、OR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>は直鎖もしくは分枝状の C1~C6 の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCOR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup> は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状の C1~C6 の低級アルキル基、X<sup>3</sup> は NH、O 又は S、R<sup>3</sup> は)

【化 32】

(As for X<sup><sup>1</sup></sup>, X<sup><sup>2</sup></sup> becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR<sup><sup>4</sup></sup> (As for R<sup><sup>4</sup></sup> lower alkyl group, or optionally substitutable aryl group of straight or branched C1~C6 ), the OCOR<sup><sup>4</sup></sup> (As for R<sup><sup>4</sup></sup> same as description above), or as for lower alkyl group, X<sup><sup>3</sup></sup> of straight or branched C1~C6 as for NH, O or the S, R<sup><sup>3</sup></sup> )

[Chemical Formula 32]



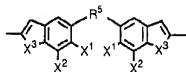
( $X^4$  及び  $X^5$  は互いに独立して水素原子、OH、 $OR^4$ ( $R^4$  は直鎖もしくは分枝状の C1-C6 の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアール基)、 $OCOR^4$ ( $R^4$  は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状の C1-C6 の低級アルキル基)を示す。

(As for  $X^{<sup>4</sup>}$  and  $X^{<sup>5</sup>}$  becoming independent mutually, the hydrogen atom, OH,  $OR^{<sup>4</sup>}$  (As for  $R^{<sup>4</sup>}$  lower alkyl group, or optionally substitutable aryl group of straight or branched C1-C6),  $OCOR^{<sup>4</sup>}$  (As for  $R^{<sup>4</sup>}$  same as description above), or lower alkyl group of straight or branched C1-C6) is shown.

).

b.

【化 33】



( $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は前記と同じ、 $R^5$  は  $X^3$  ( $X^3$  は前記と同じ)、  
 -  $(CH_2)_n$  - ( $n$  は 0 ~ 4 の整数)、 $-(CH=CH)_m-$  ( $m$  は 1 又は 2)、  
 -  $(C\equiv C)_m-$  ( $m$  は前記と同じ)、 $-X^3 - (CH_2)_n - X^3 -$  ( $X^3$  及び  $n$  は前記と同じ) を示す。)、

c.

【化 34】

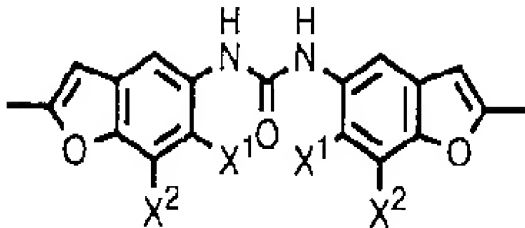
).

b.

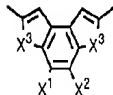
[Chemical Formula 33]

c.

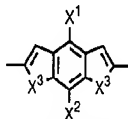
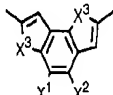
[Chemical Formula 34]



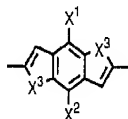
(X1	及びX2	は前記と同じ)又は
<seq>X1	And X2	Same as description above) or
d.		
d.		



【化 35】



[Chemical Formula 35]



(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> 及び X<sup>3</sup> は前記と同じ)で表される化合物に下記一般式(6)

H-Y (6)

(式中、Y はハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、又はアジド基を示す。)で表される酸を付加させることを特徴とする下記一般式(1a)

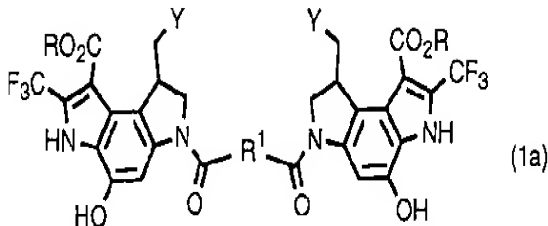
【化 36】

In compound which is displayed with (As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> and X<sup>3</sup> same as description above) below-mentioned general formula (6)

H-Y (6)

Below-mentioned General Formula which designates that acid which is displayed with (In Formula, Y shows halogen atom, aryl sulfonyloxy group, lower alkyl sulfonyloxy group, haloalkyl sulfonyloxy group, or azido group.) is added as feature (1 a)

[Chemical Formula 36]



(式中、R、R<sup>1</sup> 及び Y は前記と同じ。)で表される化合物の製造方法。

manufacturing method of compound which is displayed with (In Formula, as for R, R<sup>1</sup> and Y same as description above.)

# Specification

## 【発明の詳細な説明】

### 【0001】

#### 【産業上の利用分野】

本発明は抗菌、抗腫瘍活性を有する新規ビス(7-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール-8-カルボン酸エステル)誘導体及びビス(6-トリフルオロメチル-1,2,8,8a-テトラヒドロシクロプロバ[c]ピロロ[3,2-c]インドール-4(5H)-オン-7-カルボン酸エステル)誘導体、その光学活性体並びにそれらの薬理学的許容される塩に関する。

### 【0002】

#### 【従来技術】

抗菌活性、抗腫瘍活性を有する抗生物質として CC-1065 が「ジャーナル オブ アンチバイオティクス(J. Antibiotics)」31 巻、1211 頁(1978 年)、同 34 巻、1119 頁(1981 年)、USP4169888 号に、また類似の構造を有するデュオカルマイシン A 及びその類縁体が WO87/06265 号、EP0318056 号、「ジャーナル オブ アンチバイオティクス(J. Antibiotics)」42 巻、1229 頁(1989 年)、特開平 4-99774 号に開示されている。

### 【0003】

さらに CC-1065 の誘導体が EP0359454 号、特開昭 60-193989 号、特表平 2-502005 号に、またデュオカルマイシン類の誘導体が特開平 3-7287

## 【Description of the Invention】

### 【0001】

#### 【Field of Industrial Application】

this invention regards optical isomer and those pharmacologically acceptable salt of novel bis (7-trifluoromethyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2-c] indole -8-carboxylic acid ester) derivative and bis (6-trifluoromethyl-1, 2, 8, 8a- [tetrahydroshikuropropa] [c] pyrrolo [3 and 2-c] indole -4 (5 H) -on -7-carboxylic acid ester) derivative, which possess antimicrobial, antineoplastic activity.

### 【0002】

#### 【Prior Art】

CC-1065 "journal of [anchibaiotikkusu] (Journal of Antibiotics (0021 - 8820)) " Vol.31, 1211page (1978), same Vol.34, 1119page (1981), in United States Patent 4169888 number, the [deyuokarumaishin] A and its analog which in addition possess similar structure the WO 87/06265 number and EP 0318056 number, "journal of [anchibaiotikkusu] (Journal of Antibiotics (0021 - 8820)) " Vol.42, 1229page (1989), is disclosed in Japan Unexamined Patent Publication Hei 4- 99774 number as antibiotic which possesses antibiotic activity, antineoplastic activity.

### 【0003】

Furthermore derivative of CC-1065 in EP 0359454 number, Japan Unexamined Patent Publication Showa 60-193989 number and Japanese Publication of International Patent

号、特開平 3-128379 号、EP0354583 号、EP0406749 号に開示されている。

これらはいずれも天然物の基本骨格をそのまま利用しているが、天然物の化学修飾から誘導されたものである。

【0004】

一つの化合物内に 2 つのテトラヒドロピロインドール骨格を有する化合物は、特開昭 60-19398 9 号(EP0154445 号)及び特表平 2-502005 号(WO8804659 号)の特許請求の範囲に含まれるが、具体的な記載はなく該当する実施例の開示はない。

また、架橋部分が  $-R_2-T-R'_2-$  ( $R_2$ 、 $R'_2$  はカルボニル基で置換されたフェニル基、複素環基、ベンゼン縮合複素環基等、T はアミノカルボニル、カルボニルアミノ、カルボニルオキシ、オキシカルボニル等)で表される化合物が特表平 4-500664 号(WO9002746 号)に記載され、架橋部分がカルボニルビス(イミノ-1H-インドール-2-カルボニル)基、5,5'-[(1,2-ジオキシノ-1,2-エタンジール)ジアミノ]ビス-1H-インドール-2-カルボニル基の化合物等が実施例として開示されている。

【0005】

2 つの 7-トリフルオロメチル-8-メトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール環を有し、架橋部分がカルボニルビス(イミノ-1H-インドール-2-カルボニル)基である化合物は本出願人らによって既に開示されている(特開平 6-116269 号)。

【0006】

しかし、本発明化合物のようなビス(トリフルオロメチルピロインドールカルボニル酸エステル)誘導体は従来知られていない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

癌の治療法として外科的切除法、X 線などによる放射線療法、及び化学療法剤による薬物療法などが臨床で用いられている。

Application 2- 502005 number, in addition derivative of [deyuokurumaishin] is disclosed in Japan Unexamined Patent Publication Hei 3- 7287 number, Japan Unexamined Patent Publication Hei 3- 128379 number, EP 0354583 number and EP 0406749 number.

These in each case whether it utilizes basic backbone of natural product thatway, are something which was induced from chemical modification of natural product .

【0004】

compound which possesses 2 tetrahydropyrrolo indole skeleton inside compound of one the Japan Unexamined Patent Publication Showa 60-193989 number (EP 0154445 number) and is included in Claims of Japanese Publication of International Patent Application 2- 502005 number (WO 8804659 number),but there is not exemplary statement and there is not disclosure of the Working Example which corresponds.

In addition, bridge section  $-R<sub>2</sub>-T-R'<sub>2</sub>-$  being (As for  $R<sub>2</sub>-T-R'<sub>2</sub>-$ ,  $R_2$  and  $R'_2$  as for T such as phenyl group, heterocyclic group, benzene condensed heterocyclic group which is substituted with carbonyl group amino carbonyl, carbonyl amino, carbonyl oxy, oxycarbonyl etc), compound which is disclosed is stated in Japanese Publication of International Patent Application 4- 500664 number (WO 9002746 number), bridge section carbonyl bis (imino -1H-indole -2- carbonyl) basis, compound etc of 5 and 5' and  $-[(1 \text{ and } 2 \text{ -di oxo -1,2- ethanediy l ) diamino}] \text{ bis -1H-indole -2- carbonyl group}$  is disclosed as the Working Example .

【0005】

27 -trifluoromethyl -8-methoxycarbonyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo it possesses [3 and 2 -c] indole ring , bridge section carbonyl bis (imino -1H-indole -2- carbonyl ) as for the compound which is a basis is already disclosed with this applicant and others, (Japan Unexamined Patent Publication Hei 6-116269 number).

【0006】

But, bis (trifluoromethyl pyrrolo indole carboxylic acid ester ) derivative like the compound of this invention is not until recently known.

【0007】

[Problems to be Solved by the Invention]

radiation therapeutic method , and with chemotherapy drug with such as surgical ablation , x-ray psychopharmacologic treatment etc are used with clinic as treatment method of cancer .

これらのうちで化学療法剤による薬物療法は、体の各部位に広がった癌や末期癌に対して唯一の治療法である。

本来、患者の負担がもっとも少ないと思われるこの薬物療法が実際は強い副作用のため、患者に対してひどい苦痛を与えている。

また、現在の化学療法剤は細胞増殖の速い白血病に対しては有効性を示すものの増殖の遅い固形腫瘍に対して有効性が低いものが多い。

このような理由で化学療法剤による癌治療は必ずしも第一選択的に行われてはいない。

【0008】

本発明は、このような化学療法の現状を踏まえ、癌細胞に対して選択性が高く固形腫瘍に対しても有効でしかも低毒性な化合物を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、新規な本発明化合物が、癌細胞に対する選択性が高く、低毒性で、固形腫瘍に対しても強い活性を有することを見出し、発明を完成した。

【0010】

すなわち本発明は、下記一般式(1)又は(2)

【0011】

【化 37】

Among these psychopharmacologic treatment is treatment method of only one with chemotherapy drug vis-a-vis cancer and end stage cancer which spread to each site of the body.

Originally, this psychopharmacologic treatment which is thought that burden of patient is least, really because of strong side effect, has given terrible pain vis-a-vis patient.

In addition, as for present chemotherapy drug those where effectiveness is low vis-a-vis solid tumor whose multiplication of those which show effectiveness vis-a-vis leukemia where cell growth is fast is slow are many.

In reason a this way with chemotherapy drug, cancer therapy it is not always done first choice.

【0008】

this invention on basis of present state of chemotherapy a this way, vis-a-vis cancer cell selectivity being effective vis-a-vis solid tumor highly, furthermore low toxicity designates that compound is offered as objective.

【0009】

【Means to Solve the Problems】

Discovering fact that it possesses activity where as for the these inventors, as for result of doing diligent research in order to solve the above-mentioned problem, novel the compound of this invention, selectivity for cancer cell is high, with low toxicity, vis-a-vis solid tumor is strong, you completed invention.

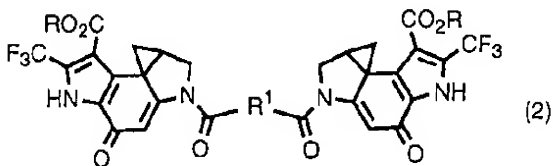
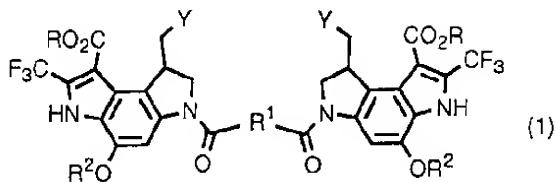
【0010】

Namely as for this invention, below-mentioned General Formula (1) or (2)

【0011】

【Chemical Formula 37】





【0012】

(式中、R は直鎖もしくは分枝状の C1~C6 の低級アルキル基、R<sup>1</sup> は a.)

【0013】

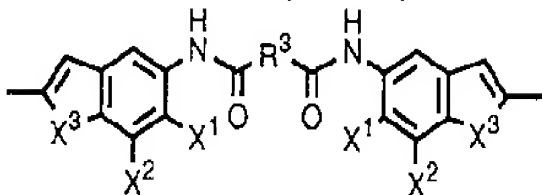
【化 38】

【0012】

(In Formula, as for R as for lower alkyl group, R<sup><sup>1</sup></sup>

【0013】

[Chemical Formula 38]



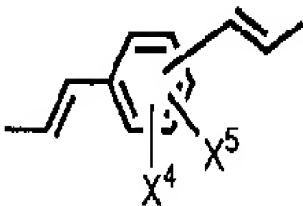
【0014】

【0014】

( $X^1$ 、 $X^2$  は互いに独立して水素原子、OH、OR<sup>1</sup>( $R^1$ は直鎖もしくは分枝状の C1~C6 の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCOR<sup>1</sup>( $R^1$ は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状の C1~C6 の低級アルキル基、 $X^3$  は N H、O 又は S、 $R^3$ は)

【0015】

【化 39】



【0016】

( $X^4$  及び  $X^5$  は互いに独立して水素原子、OH、OR<sup>4</sup>( $R^4$ は直鎖もしくは分枝状の C1~C6 の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCOR<sup>4</sup>( $R^4$ は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状の C1~C6 の低級アルキル基)を示す。

)

b.

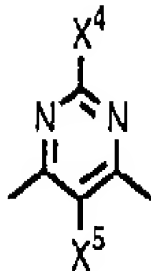
【0017】

【化 40】

(As for  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$  becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR<sup><sup>4</sup></sup> (As for  $R^{<sup>4</sup>}$  lower alkyl group, or optionally substitutable aryl group of straight or branched C1~C6), the OCOR<sup><sup>4</sup></sup> (As for  $R^{<sup>4</sup>}$  same as description above), or as for lower alkyl group,  $X^{<sup>3</sup>}$  of straight or branched C1~C6 as for NH, O or the S,  $R^{<sup>3</sup>}$  )

【0015】

[Chemical Formula 39]



【0016】

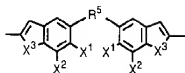
(As for  $X^{<sup>4</sup>}$  and  $X^{<sup>5</sup>}$  becoming independent mutually, the hydrogen atom, OH, OR<sup><sup>4</sup></sup> (As for  $R^{<sup>4</sup>}$  lower alkyl group, or optionally substitutable aryl group of straight or branched C1~C6), OCOR<sup><sup>4</sup></sup> (As for  $R^{<sup>4</sup>}$  same as description above), or lower alkyl group of straight or branched C1~C6) is shown.

)

b.

【0017】

[Chemical Formula 40]



(X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は前記と同じ、R<sup>5</sup>はX<sup>3</sup>(X<sup>3</sup>は前記と同じ)、  
 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (nは0～4の整数)、- (CH=CH)<sub>m</sub>- (mは1又は2)、  
 - (C≡C)<sub>m</sub>- (mは前記と同じ)、-X<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>3</sup>-(X<sup>3</sup>及びn  
 は前記と同じ)を示す。)、

【0018】

【0018】

c.

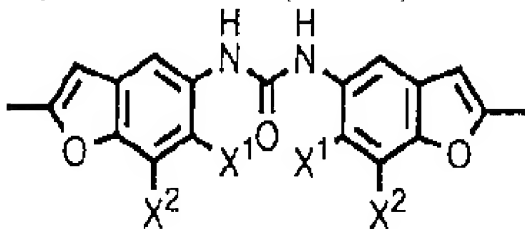
c.

【0019】

【0019】

【化 41】

[Chemical Formula 41]



【0020】

【0020】

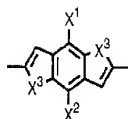
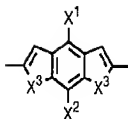
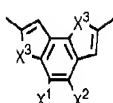
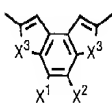
	(X <sup>1</sup> 及びX <sup>2</sup> は前記と同じ)又は ..... (As for X <sup>1</sup> and X <sup>2</sup> same as description above ) Or
d.	.....
d.	.....

【0021】

【0021】

【化 42】

[Chemical Formula 42]



## [0022]

(X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> 及び X<sup>3</sup> は前記と同じ)、R<sup>2</sup> は水素原子、水酸基の保護基、又は生体内で分解可能な置換基、Y はハロゲン原子、アリールスホンルオキシ基、低級アルキルスホンルオキシ基、ハロアルキルスホンルオキシ基、又はアジ基を示す。

)で表されるビス(トリフルオロメチルピロインドールカルボン酸エステル)誘導体、その光学活性体並びにそれらの薬理学的許容される塩及びその製造方法を提供することにある。

## [0023]

ここで定義された置換基のうち、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、置換されていてもよいアリール基とはハロゲン原子、アルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、水酸基等で置換されていてもよいアリール基を意味し、例えばクロロフェニル基、メチルフェニル基、アミノフェニル基、メチルアミノフェニル基、アミノメチルフェニル基、ヒドロキシフェニル基等が挙げられる。

## [0024]

また、ここで生体内で分解可能な置換基とは生体内で分解して水酸基を与える置換基を意味し、例えば低級アルカノイル基、アリロイル基、低級アルコキシカルボニル基、置換又は無置換のアリールオキシカルボニル基、置換されていても良いカルバモイル基、 $\alpha$ -アミノ酸アシル残基等を挙げることができる。

## [0025]

低級アルカノイル基の具体例としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチル基、ペンチル基、バレリル基、カプロイル基等が挙げられ、アリロイル基の具体例としては、ベンゾイル基、フェニルアセチル基、ナフチル基等が挙げることができる。

低級アルコキシカルボニル基の具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル

## [0022]

(As for X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> and X<sup>3</sup> same as description above) As for R<sup>2</sup> degradable as for substituent, Y halogen atom, aryl sulfonyloxy group, lower alkyl sulfonyloxy group, haloalkyl sulfonyloxy group, or azido group is shown with protecting group, or in-vivo of hydrogen atom, hydroxy group.

) with it is optical isomer and those pharmacologically acceptable salt of bis (trifluoromethyl pyrrole indole carboxylic acid ester) derivative, which is displayed and to offer its manufacturing method.

## [0023]

Among substituent which are defined here, halogen atom it means fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom, optionally substitutable aryl group means optionally substitutable aryl group with such as halogen atom, alkyl group, amino group, alkyl amino group, amino alkyl group, hydroxy group, can list for example chlorophenyl group, methyl phenyl group, amino phenyl group, methylamino phenyl group, aminomethyl phenyl group, hydroxyphenyl group etc.

## [0024]

In addition, here with in-vivo degradable substituent disassembling with in-vivo, it means substituent which gives hydroxy group, for example lower alkanoyl group, ants Roy jp11 basis, can list lower alkoxy carbonyl group, substituted or unsubstituted aryloxy carbonyl group, optionally substitutable carbamoyl group,  $\alpha$ -amino acid acyl residue etc.

## [0025]

As embodiment of lower alkanoyl group, you can list formyl group, acetyl group, propanoyl group, butyryl group, pivaloyl group, valeryl group, caproyl group, etc you can list benzoyl group, phenyl acetyl group, naphthyl group etc as embodiment of ants Roy jp11 basis.

As embodiment of lower alkoxy carbonyl group, you can list methoxycarbonyl group, ethoxy carbonyl group, propoxy

基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、ヘキシロキシカルボニル基等が挙げられ、置換又は無置換のアリールオキシカルボニル基とは、フェノキシカルボニル基、p-クロロフェノキシカルボニル基、p-メトキシフェノキシカルボニル基、p-アミロフェノキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-クロロベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-アミノベンジルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

置換されていても良いカルバモイル基の具体例としては、N-低級アルキルカルバモイル基、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル基、N-アリールカルバモイル基、ピロリジニルカルボニル基、又は3-(ジメチルアミノ)ピロリジニルカルボニル基などの置換されていてもよいピロリジニルカルボニル基、4-(ジメチルアミノ)ピベリジニルカルボニル基、又は(4-ピベリジノピベリジニル)カルボニル基などの置換されていてもよいピベリジニルカルボニル基、(4-メチル-1-ピベラジニル)カルボニル基、[4-(2-(ヒドロキシエチル)-1-ピベラジニル)カルボニル基、又は[4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)エチル]-1-ピベラジニル)カルボニル基等の置換されていてもよい1-ピベラジニルカルボニル基、又は置換されていてもよい1-モルホリニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、又はアルキル基で置換されたシリル基などを挙げることができる。α-アミノ酸アシル残基としては、アミノ基がベンジルオキシカルボニル基、フルオレニルメチルオキシカルボニル基又はt-ブトキシカルボニル基等で保護されていてもよいグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、リジン、アルギニン、フェニルアラニン、チロシン、ヒスチジン、トリプトファン、プロリン及びヒドロキシプロリン等のアミノ酸アシル残基を挙げることができる。

[0026]

また、アリールスルホニルオキシ基としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基等を具体的に例示することができ、低級アルキルスルホニルオキシ基としては、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、プロパンスルホニルオキシ基等が例示され、さらにハロアルキルスルホニルオキシ基としては、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、トリクロロメタンスルホニルオキシ基等を具体的に例示することができる。

carbonyl group, butoxy carbonyl group, hexyloxy carbonyl group, etc substituted or unsubstituted aryloxy carbonyl group, canlist phenoxy carbonyl group, p- chlorophenoxy carbonyl group, p- methoxy phenoxy carbonyl group, p- aminophenoxy carbonyl group, benzyloxy carbonyl group, p- chloro benzyloxy carbonyl group, p- methoxy benzyloxy carbonyl group, p- amino benzyloxy carbonyl group etc.

2 - (hydroxyethyl) - 1 - piperazinyl ] carbonyl group, or silyl group etc which is substituted with [4 - [2 - [2 - (dimethylamino) ethoxy ] ethyl ] - 1 - piperazinyl ] carbonyl group or other optionally substitutable 1- piperazinyl carbonyl group, or optionally substitutable 1- morpholinyl carbonyl group, pyrrolidinyl carbonyl group, or alkyl group can be listed. As the al- amino acid acyl residue, amino group can list optionally protected glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, serine, threonine, cysteine, methionine, aspartic acid, glutamic acid, asparagine, glutamine, lysine, arginine, phenylalanine, tyrosine, histidine, tryptophan, proline and hydroxyproline or other amino acid acyl residue with such as benzyloxy carbonyl group, fluorenyl methyl oxy carbonyl group or t-butyloxy carbonyl group. 4 - As embodiment of optionally substitutable carbamoyl group, N- lower alkyl carbamoyl group, N, N- di lower alkyl carbamoyl group, N- aryl carbamoyl group, pyrrolidinyl carbonyl group, or 3 - (dimethylamino) pyrrolidinyl carbonyl group or other optionally substitutable pyrrolidinyl carbonyl group, 4- (dimethylamino) bipyridinyl carbonyl group, or (4 - piperidino bipyridinyl) carbonyl group or other optionally substitutable bipyridinyl carbonyl group, (4 - methyl - 1 - piperazinyl) carbonyl group, [4 - [2 - (dimethylamino) ethyl ] - 1 - piperazinyl ] carbonyl group,

[0026]

In addition, it is possible to illustrate benzene sulfonyloxy group, toluene sulfonyloxy group etc concretely as aryl sulfonyloxy group, methane sulfonyloxy group, ethane sulfonyloxy group, propane sulfonyloxy group etc is illustrated as lower alkyl sulfonyloxy group, it is possible to illustrate trifluoromethane sulfonyloxy group, trichloro methane sulfonyloxy group etc concretely furthermore as haloalkyl sulfonyloxy group.

【0027】

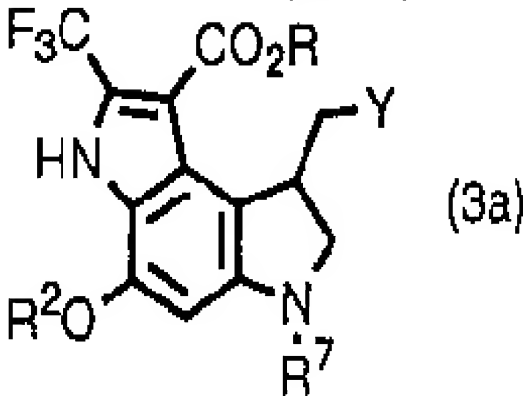
さらに本発明は、以下に述べる製造方法によって上記一般式(1)又は(2)で表される化合物を提供する。

【0028】

すなわち、下記一般式(3a)

【0029】

【化 43】



【0030】

(式中、R<sup>7</sup> はアミノ基の保護基を示す(R、R<sup>2</sup> 及び Y は前記と同じ。))で表される化合物を脱保護して下記一般式(3)

【0031】

【化 44】

[0027]

Furthermore this invention offers compound which with manufacturing method which is expressed below is displayed with above-mentioned General Formula (1) or (2).

[0028]

namely, below-mentioned General Formula (3 a )

[0029]

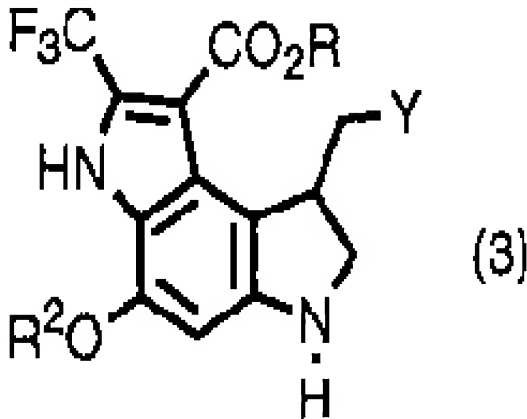
[Chemical Formula 43 ]

[0030]

deprotection doing compound which is displayed with (In Formula, R<sup>7</sup> shows protecting group of amino group , (As for R, R<sup>2</sup> and Y same as description above). ) thebelow-mentioned general formula (3)

[0031]

[Chemical Formula 44 ]



【0032】

(式中、R、R<sup>2</sup> 及び Y は前記と同じ。)又はその塩に変換する。

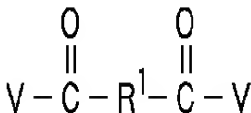
これらの化合物は公知の方法(特開平 6-116269)に従って製造することができる。

【0033】

次に上記一般式(3)で表される化合物、又はその塩と、下記一般式(4a)

【0034】

【化 45】



【0032】

It converts to (In Formula, as for R, R<sup>2</sup> and Y same as description above. ) or its salt .

Following to known method (Japan Unexamined Patent Publication Hei 6-116269 ), it can produce these compound .

【0033】

compound , or its salt and below-mentioned General Formula which are displayed next withabove-mentioned general formula (3) (4 a )

【0034】

[Chemical Formula 45]

[0035]

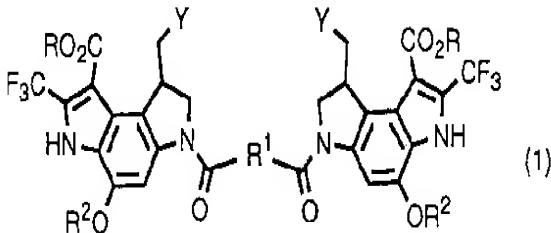
(式中、V はハロゲン原子、1-イミダゾリル基、4-ニトロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基などの反応性残基、又は OR<sup>1</sup> (R<sup>1</sup> は前記と同じ)を示す。)で表されるカルボン酸のハロゲン化物、カルボン酸のイミダゾリド、カルボン酸の活性エステル、カルボン酸の混合、又は対称酸無水物とを反応させるか、下記一般式(4b)

HOOC-R<sup>1</sup>-COOH (4b)

(R<sup>1</sup> は前記と同じ。)で表されるカルボン酸とをジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)あるいは3-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩などの縮合剤を用いて縮合させることにより、下記一般式(1)

[0036]

[化 46]



[0037]

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び Y は前記と同じ。)で表される化合物を製造することができる。

この縮合反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下または非存在下でジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の溶媒中で-20-50 deg C で 30 分から 48 時間処理することにより容易に実施することができる。

[0038]

[0035]

It reacts mixture or symmetric acid anhydride of active ester, carboxylic acid of imidazo lyd, carboxylic acid of the halide, carboxylic acid of carboxylic acid which is displayed with (In Formula, V shows halogen atom, 1- imidazolyl group, 4- nitro phenoxy group, succinimide yloxy basic or other reactivity residue, or OR-<sup>1</sup> same as description above. ) or, thebelow-mentioned General Formula (4 b )

HOOC-R-<sup>1</sup>-COOH (4 b )

By condensing carboxylic acid which is displayed with (As for R-<sup>1</sup> same as description above. ) dicyclohexyl carbodiimide (DCC ) or 3-ethyl -1- making use of (3 -dimethylaminopropyl ) carbodiimide acetate or other condensing agent , below-mentioned General Formula (1)

[0036]

[Chemical Formula 46 ]

[0037]

compound which is displayed with (In Formula, as for R, R-<sup>2</sup> and Y same as description above. ) can be produced.

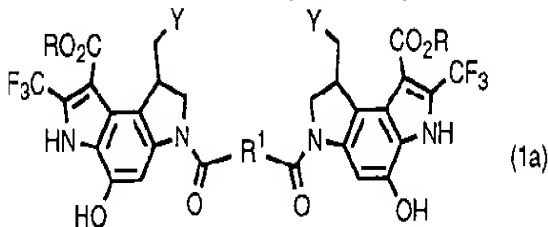
It can execute this condensation reaction easily under existing of triethylamine , diisopropyl ethylamine , pyridine , dimethylamine pyridine or other organic base , sodium hydrogen carbonate , potassium carbonate or other inorganic base or under absence in dichloromethane , toluene , acetonitrile , N, N- dimethylformamide , dimethyl sulfoxide , tetrahydrofuran or other solvent - by 30 min to 4 8-hour treating with 20 - 50 deg C.

[0038]



【化 47】

[Chemical Formula 47]



【0039】

(式中、R、R<sup>1</sup>及びYは前記と同じ)

[0039]

(In Formula, as for R, R<sup>1</sup> and Y same as description above)

また、上記一般式(1a)で表された化合物を一般式(5)

In addition, compound which is displayed with above-mentioned General Formula (1 a ) general formula (5)

R<sup>8</sup>-Z (5)R<sup>8</sup>-Z (5)

(式中、R<sup>8</sup>は生体内で分解可能な置換基、Zは反応性残基を示す。)で表される低級アルカノイルクロリド、アリロイルクロリド、低級アルコキシカルボニルクロリド、置換又は無置換のアリールオキシカルボニルクロリド、α-アミノ酸クロリド、置換されていてもよいカルバモイルクロリド、あるいはそれらの活性エステルと処理することにより下記一般式(1c)

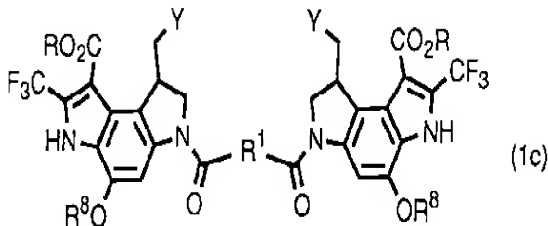
lower alkanoyl chloride, aryl alkyl chloride, lower alkoxy carbonyl chloride, substituted or unsubstituted aryloxy carbonyl chloride, al which is displayed with (In Formula, as for R<sup>8</sup> degradable as for substituent, Z reactivity residue is shown with in-vivo.) -amino acid chloride, optionally substitutable carbamoyl chloride, or those active ester by treating below-mentioned General Formula (1 c)

【0040】

[0040]

【化 48】

[Chemical Formula 48]



【0041】

(式中、 $R^8$  は生体内で分解可能な置換基を示す ( $R$ 、 $R^1$  及び  $Y$  は前記と同じ。))で表される化合物に導くことができる。

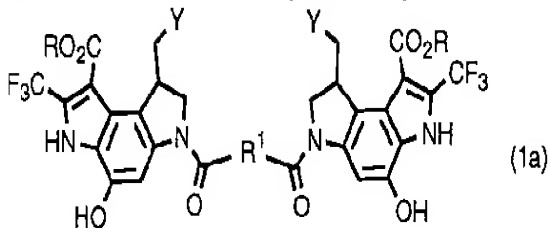
この反応は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下、又は非存在下で不活性溶媒中、 $-20 \sim 100$  deg C、好ましくは  $0 \sim 50$  deg C で 30 分から 10 日間処理することにより実施される。

【0042】

さらに下記一般式(1a)

【0043】

【化 49】



【0041】

In Formula,  $R^{<sup>8</sup>}$  degradable can lead to compound which is displayed with (As for  $R$ ,  $R^{<sup>1</sup>}$  and  $Y$  same as description above.) which shows substituent with in-vivo.

this reaction is executed under existing of triethylamine, diisopropyl ethylamine, pyridine, dimethylamino pyridine or other organic base, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate or other inorganic base or under the absence in inert solvent, - with  $20 \sim 100$  deg C, preferably  $0 \sim 50$  deg C 10 day by treating from 30minutes.

【0042】

Furthermore below-mentioned General Formula (1 a )

【0043】

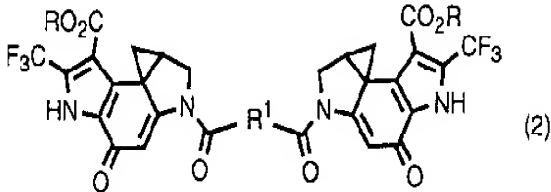
[Chemical Formula 49 ]

【0044】

(式中、R、R' 及び Y は前記と同じ。)で表される化合物を塩基存在下で閉環すると、下記一般式(2)

【0045】

【化 50】



【0046】

(式中、R 及び R' は前記と同じ。)で表される化合物に導くことができる。

この反応は、上記一般式(1a)の化合物を 1~10 当量モル、好ましくは 1~5 当量モルのジアザビシクロ塩基、トリエチルアミンなどの有機塩基、あるいは水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基存在下で、ジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中あるいはそれらの混合溶媒中、-78~100 deg C、好ましくは 0~50 deg C で 10 分から 24 時間、好ましくは 20 分から 5 時間処理することにより実施できる。

また上記一般式(2)で表される化合物を塩化水素、臭化水素、塩酸、臭化水素酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、アジ化水素酸などの酸の存在下で酢酸エチル、ジクロロメタン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、-20 deg C から溶媒の沸点までの温度、好ましくは 0~50 deg C の温度で処理することにより、上記一般式(1a)で表される化合物に変換することができる。

【0044】

When compound which is displayed with (In Formula, as for R, R<sup>1</sup> and Y same as description above.) ring closing is done under base existing, below-mentioned General Formula (2)

【0045】

[Chemical Formula 50]

【0046】

It is possible to lead to compound which is displayed with (In Formula, as for R and R<sup>1</sup> same as description above.).

It can execute this reaction, by diazabicyclo base, triethylamine or other organic base, of 1 - 10 equivalent mole, preferably 1~5 equivalent mole or under sodium hydroxide, sodium hydride, potassium carbonate or other inorganic base existing, in dichloromethane, toluene, acetonitrile, N, N- dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, tetrahydrofuran or other inert solvent or with those mixed solvent medium- 78~100deg C, preferably 0~50deg C from 10 min 24hours, 5 hours treating compound of above-mentioned General Formula (1 a) from preferably 20 amount.

In addition it can convert to compound which is displayed with theabove-mentioned General Formula (1 a) compound which is displayed with theabove-mentioned General Formula (2) in ethylacetate, dichloromethane, acetonitrile, N, N- dimethylformamide, tetrahydrofuran or other inert solvent, - by from 20 deg C treating with temperature of temperature, preferably 0~50deg C to boiling point of solvent under existing of hydrogen chloride, hydrogen bromide, hydrochloric acid, hydrobromic acid, toluene sulfonic acid, benzenesulfonic acid, methane sulfonic acid, trifluoromethanesulfonic acid, azidization hydrogen acid or other acid.

この反応には過剰の酸を用いることが反応時間の短縮の点で好ましい。

【0047】

上記一般式(3)で表される化合物の光学活性体を用いれば、一般式(1)及び(2)で表される化合物の光学活性体が製造される。

ここで一般式(3)で表される化合物の光学活性体は、公知の方法(特開平 6-116269)に従って製造することができる。

【0048】

一般式(1)又は(2)で表される化合物は、単独で、又は一種以上の周知の製剤上許容される補助剤と共に抗菌、抗腫瘍組成物として用いることができ、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、アンブル剤等の経口又は非経口剤として供することができる。

【0049】

非経口的に用いる場合は静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、胸腔内投与あるいは局所投与なども可能である。

【0050】

例えば一般式(1)又は(2)で表される化合物、もしくはそれらの塩を生理食塩水やグルコース、マンニトール、ラクトースなどの水溶液に溶解して適当な医薬組成物とする。

また、一般式(1)又は(2)で表される化合物の塩を常法により凍結乾燥し、これに塩化ナトリウムなどを加えることによって粉末注射剤とすることもできる。

更に、本医薬組成物は必要に応じ製剤分野で周知の添加剤、例えば製剤上許容される塩などを含有することができる。

【0051】

投与量は患者の年齢、症状により異なるが人を含む哺乳動物に対して 0.00001~100mg/kg/日である。

投与は例えば 1 日 1 回または数回に分けて、または間欠的に 1 週間に 1~5 回、2~4 週間に 1 回投与する。

【0052】

以下の実施例により本発明の有用性を示すが本発明は実施例に限定されるものではない。

In this reaction it is desirable in point of shortening reaction time to use acid of excess .

【0047】

If optical isomer of compound which is displayed with above-mentioned general formula (3) is used, optical isomer of compound which is displayed with the General Formula (1) and (2) is produced.

Following to known method (Japan Unexamined Patent Publication Hei 6-116269) , it can produce optical isomer of compound which here is displayed with general formula (3).

【0048】

Be able to use, or with acceptable auxiliary agent on widely known formulation of the one kind or more as antimicrobial , anticoplasty composition offering/accompanying is possible as tablets , capsules , powder , granule , ampoule agent or other oral or parenteral agent the compound which is displayed with General Formula (1) or (2) with alone .

【0049】

When it uses for parenteral , also intravenous administration , intraarterial dosage, intraperitoneal administration , subcutaneous administration , intramuscular administration , chest cavity dosage or the topical administration etc are possible.

【0050】

Melting compound , or those salt which are displayed with for example General Formula (1) or (2) in physiological saline and glucose , mannitol , lactose or other aqueous solution , it makes suitable pharmaceutical composition .

In addition, lyophilizing it does salt of compound which is displayed with General Formula (1) or (2) with conventional method , it is possible also to make powder injectable by fact that sodium chloride etc is added to this.

Furthermore, this pharmaceutical composition can contain acceptable salt etc on widely known additive , for example formulation with formulation field according to need.

【0051】

dose is 0.00001 - 100 mg/kg/day vis-a-vis mammal to which the different includes person due to age , disease of patient .

Dividing into for example 1 day one time or several times , or 1 - 5 times, one time it prescribes dosage to 2 - 4 weeks in intermittently 1 week .

【0052】

usefulness of this invention is shown with Working Example below but this invention is not something which is limited in

本発明は実施例に限定されるものではない。

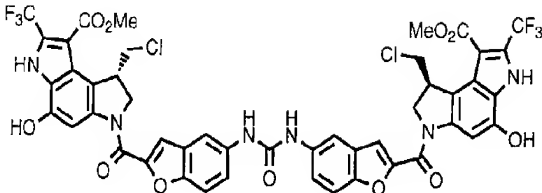
【0053】

【実施例】

実施例 1

【0054】

【化 51】



【0055】

(S)-3-(3,4,6-trifluoromethyl-5-hydroxy-7-(trifluoromethyl)-2-(chloromethyl)-1H-indol-2-yl)-1H-benzofuran-2-carboxylic acid methyl ester 13.5mg (30 μmol) to 3M 塩化水素-酢酸エチル 0.3mlを加えて室温で40分攪拌後、溶媒を留去した。

得られた残渣に 5,5'-(カルボニルジイミノ)ビスベンゾフラン-2-カルボン酸 5.7mg (15 μmol)と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 17.3mg (90 μmol)を加え、ジメチルホルムアミド 0.3ml中、室温で一晩攪拌した。

反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(テトラヒドロフラン)で精製してメタノールで洗浄すると淡黄色結晶の(S,S)-[3,3'-(カルボニルジイミノ)-1H-インドール-5-ジイル]-2-イルカルボニル]ビス-[1-(3-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール-8-カルボン酸メチル)]が 6.6mg (42%)得られた。

【0056】

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +18° (c = 0.20, ジメチルホルムアミド)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.54(2H, t, J=10Hz), 3.85(2H, m), 3.88(6H, s), 4.29(2H, m), 4.54(2H, d, J=11Hz), 4.66(2H, t, J=9Hz), 7.49 (2H, dd, J=2Hz, J=9Hz),

Working Example .

【0053】

[Working Example (s)]

Working Example 1

【0054】

[Chemical Formula 51]

【0055】

(S)-3-(3,4,6-trifluoromethyl-5-hydroxy-7-(trifluoromethyl)-2-(chloromethyl)-1H-indol-2-yl)-1H-benzofuran-2-carboxylic acid methyl ester 13.5mg (30 μmol) after 40 minutes agitating, solvent was removed with room temperature including 3 Mhydrogen chloride -ethylacetate 0.3ml .

In residue which it acquires in dimethylformamide 0.3ml , overnight it agitated with room temperature 5,5'-(carbonyl diimino) bis benzofuran-2- carboxylic acid 5.7mg (15 μmol) with 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide acetate 17.3mg including (90 μmol) .

Refining reaction mixture with silica gel column chromatography (tetrahydrofuran) , when you wash with methanol, pale yellow crystal (S, S) - [3,3'-(carbonyl bis (imino-1H-indole-5-diyl)-2-ylcarbonyl)] bis - [1-(3-chloromethyl-5-hydroxy-7-trifluoromethyl-1,2,3,6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -c] indole -8-carboxylic acid methyl)] acquired 6.6 mg (42%) .

【0056】

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +18° (c = 0.20, dimethylformamide)

nmr (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.54 (2 H, t, J=10Hz) , 3.85 (2 H, m) , 3.88 (6 H, s) , 4.29 (2 H, m) , 4.54 (2 H, d, J=11Hz) , 4.66 (2 H, t, J=9Hz) , 7.49 (2 H, dd, J=2Hz ,

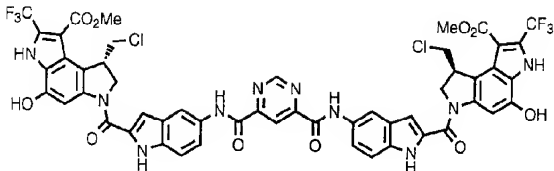
7.65-7.67(4H,m), 7.93(2H,brs), 8.04(2H,d,J=2Hz), 8.83(2H,brs), 10.62 (2H,s), 13.11(2H,s)。

【0057】

実施例 2

【0058】

【化 52】



【0059】

同様な方法により 5,5'-[(4,6-ピリミジンジイル)ジカルボニルジイミノ]ビス-1H-インドール-2-カルボン酸 5.6mg(11.5  $\mu$ mol)から、(S,S)-3,3'-[(4,6-ピリミジンジイル)ジカルボニル]ビス[(イミノ-1H-インドール-5-ジイル)-2-イルカルボニル]ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール-8-カルボン酸メチル]が 6.2mg(47%)得られた。

【0060】

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +107° (c=0.28, テトラヒドロフラン)

NMR(DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.52(2H,t,J=9Hz), 3.87(2H,m), 3.89(6H,s), 4.29(2H,m), 4.55(2H,d,J=11Hz), 4.72(2H,t,J=10Hz), 7.20(2H,s), 7.52(2H,d,J=9Hz), 7.75(2H,d,J=9Hz), 7.96(2H,brs), 8.36(2H,s), 8.72(1H,s), 9.62(1H,s), 10.56(2H,brs), 10.87(2H,s), 11.77(2H,s), 13.07 (2H,brs)。

【0061】

実施例 3

【0062】

【化 53】

J=9Hz), 7.65 - 7.67 (4 H, m), 7.93 (2 H, brs), 8.04 (2 H, d, J=2Hz), 8.83 (2 H, brs), 10.62 (2 H, s), 13.11(2 H, s)。

【0057】

Working Example 2

【0058】

【Chemical Formula 52】

【0059】

5, 5' - from [ (4 and 6 -pyrimidine diyl) di carbonyl diimino ] bis -1H-indole -2- carboxylic acid 5.6mg (11.5  $\mu$ mol), (S, S) - 3, 3' - [ (4 and 6 -pyrimidine diyl di carbonyl) bis [ (imino -1H-indole -5-diyl) - 2 -ylcarbonyl ] ] bis - [ 1 -chloromethyl -5-hydroxy -7-trifluoromethyl -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -c ] indole -8-carboxylic acid methyl ] 6.2 mg (47%) acquired with same method .

【0060】

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +107° (c=0.28, tetrahydrofuran )

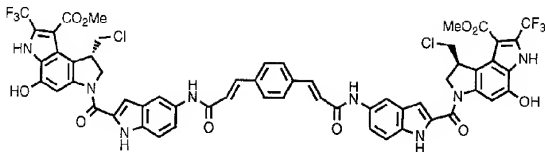
nmr (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.52 (2 H, t, J=9Hz), 3.87 (2 H, m), 3.89 (6 H, s), 4.29 (2 H, m), 4.55 (2 H, d, J=11Hz), 4.72 (2 H, t, J=10Hz), 7.20(2 H, s), 7.52 (2 H, d, J=9Hz), 7.75 (2 H, d, J=9Hz), 7.96 (2 H, brs), 8.36 (2 H, s), 8.72 (1 H, s), 9.62 (1 H, s), 10.56 (2 H, brs), 10.87 (2 H, s), 11.77 (2 H, s), 13.07 (2 H, brs) .

【0061】

Working Example 3

【0062】

【Chemical Formula 53】



【0063】

同様な方法により 5,5'-[[[3,3'-(1,4-ベンゼンジール)ジアクリロイル]ジイミノ]ビス-1H-インドール-2-カルボン酸 8.0mg(15 μmol)から、(S,S)-3,3'-[[3,3'-(1,4-ベンゼンジール)ジアクリロイル]ビス(イミノ-1H-インドール-5-ジイル)-2-イルカルボニル]ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール-8-カルボン酸メチル]が 6.2mg(47%)得られた。

【0064】

$[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$  (c 0.20, ジメチルホルムアミド)

NMR(DMSO  $d_6$ )  $\delta$ : 3.50(2H, t, J=10Hz), 3.86(2H, m), 3.89(6H, s), 4.29(2H, m), 4.55(2H, d, J=11Hz), 4.70(2H, t, J=9Hz), 6.95(2H, d, J=16Hz), 7.15(2H, s), 7.47(4H, s), 7.62(2H, d, J=16Hz), 7.71(4H, s), 7.95(2H, brs), 8.24(2H, s), 10.17(2H, s), 10.51(2H, s), 11.68(2H, s), 13.03(2H, brs).

【0065】

実施例 4

【0066】

【化 54】

【0063】

5, 5' - from [[3, 3' - (1 and 4 -benzene di yl ) di acryloyl ] diimino ] bis -1H-indole -2- carboxylic acid 8.0mg (15; μmol ), (S, S ) - 3, 3' - [3, 3' - [ (1 and 4 -benzene di yl ) di acryloyl ] bis (imino -1H-indole -5-di yl ) - 2 -ylcarbonyl ] bis - [1 -chloromethyl -5-hydroxy -7-trifluoromethyl -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -c ] indole -8-carboxylic acid methyl ] 6.2 mg (47%) acquired with same method .

【0064】

$[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$  (c0.20, dimethylformamide )

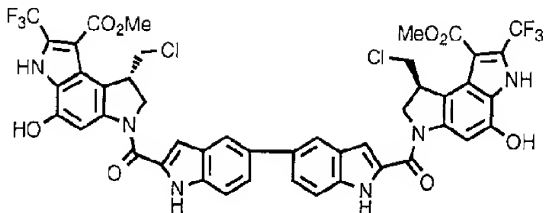
nmr (DMSO  $d_6$ )  $\delta$ : 3.50 (2 H, t, J=10Hz ), 3.86 (2 H, m ), 3.89 (6 H, s ), 4.29 (2 H, m ), 4.55 (2 H, d, J=11Hz ), 4.70 (2 H, t, J=9Hz ), 6.95 (2 H, d, J=16Hz ), 7.15 (2 H, s ), 7.47 (4 H, s ), 7.62 (2 H, d, J=16Hz ), 7.71 (4 H, s ), 7.95 (2 H, brs ), 8.24 (2 H, s ), 10.17 (2 H, s ), 10.51 (2 H, s ), 11.68 (2 H, s ), 13.03 (2 H, brs ).

【0065】

Working Example 4

【0066】

【Chemical Formula 54】



【0067】

同様な方法により 5,5'-ビス-1H-インドール-2-カルボン酸 4.0mg (12.5  $\mu$ mol) から、(S,S)-3,3'-[5,5'-ビス-(1H-インドール-2-イルカルボニル)]ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール-8-カルボン酸メチル]が 4.9mg (40%) 得られた。

【0068】

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +70° (c=0.20, テトラヒドロフラン)

NMR(DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.53(2H, t, J=9Hz), 3.82-3.94(2H, m), 3.89(6H, s) 4.25-4.34(2H, m), 4.56(2H, d, J=11Hz), 4.74(2H, t, J=9Hz), 7.21(2H, s), 7.55-7.66(4H, m), 7.97(4H, brs), 11.69(2H, s), 11.76(2H, s), 13.09 (2H, brs).

【0069】

実施例 5

【0070】

【化 55】

[0067]

5, 5' -bis -1H-indole -2- carboxylic acid 4.0mg from (12.5  $\mu$ mol), (S, S) - 3, 3' - [5, 5' -bis - (1 H-indole -2- ylcarbonyl )] bis - [1 -chloromethyl -5-hydroxy -7-trifluoromethyl -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -c ] indole -8-carboxylic acid methyl ] 4.9 mg (40%) acquired with same method .

[0068]

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +70° (c=0.20, tetrahydrofuran )

nmr (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.53 (2 H, t, J=9Hz ), 3.82 - 3.94 (2 H, m ), 3.89 (6 H, s ) 4.25 - 4.34 (2 H, m ), 4.56 (2 H, d, J=11Hz ), 4.74 (2 H, t, J=9Hz ), 7.21 (2 H, s ), 7.55 - 7.66 (4 H, m ), 7.97 (4 H, brs ), 11.69 (2 H, s ), 11.76 (2 H, s ), 13.09(2 H, brs ).

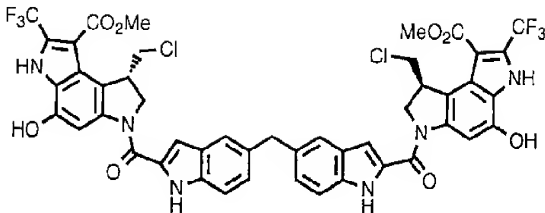
[0069]

Working Example 5

[0070]

[Chemical Formula 55 ]





[0071]

同様な方法により 5,5'-(メタンジイル)ビス-1H-インドール-2-カルボン酸 4.2mg (12.5  $\mu$ mol) から、(S,S)-3,3'-(5,5'-(メタンジイル)ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール-8-カルボン酸メチル]が 3.6mg(29%)得られた。

[0072]

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -29° (c=0.20, テトラヒドロフラン)

NMR(DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.49(2H,dd,J=9Hz,J=11Hz), 3.80-3.94(2H,m), 3.87(6H,s), 4.11(2H,brs), 4.22-4.30(2H,m), 4.51(2H,d,J=11Hz), 4.67(2H,t,J=11Hz), 7.09(2H,d,J=2Hz), 7.16(2H,dd,J=2Hz,J=9Hz), 7.41(2H,d,J=8Hz), 7.54(2H,s), 7.94(2H,brs), 10.56(2H,s), 11.62(2H,brs), 13.08(2H,brs).

[0073]

実施例 6

[0074]

[化 56]

[0071]

5, 5' - from (methane di yl) bis -1H-indole -2- carboxylic acid 4.2mg (12.5  $\mu$ mol), (S, S) - 3, 3' - [5, 5' - (methane di yl) bis - (1 H-indole -2- ylcarbonyl) ] bis - [1 -chloromethyl -5-hydroxy -7-trifluoromethyl -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -c ] indole -8-carboxylic acid methyl ] 3.6 mg (29%) acquired with same method .

[0072]

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -24° (c=0.20, tetrahydrofuran )

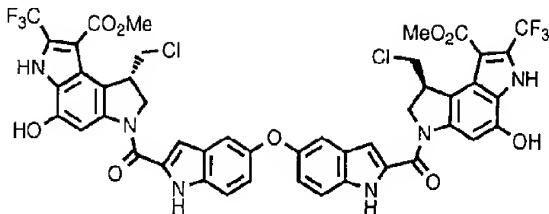
nmr (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.49 (2 H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 3.80 - 3.94 (2 Hm), 3.87 (6 H, s), 4.11 (2 H, brs), 4.22 - 4.30 (2 H, m), 4.51 (2 H, d, J=11Hz), 4.67 (2 H, t, J=11Hz), 7.09 (2 H, d, J=2Hz), 7.16 (2 H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 7.41 (2 H, d, J=8Hz), 7.54 (2 H, s), 7.94 (2 H, brs), 10.56 (2 H, s), 11.62 (2 H, brs), 13.08 (2 H, brs).

[0073]

Working Example 6

[0074]

[Chemical Formula 56]



【0075】

同様な方法により 5,5'-(オキシジイル)ビス-1H-インドール-2-カルボン酸 4.2mg (12.5  $\mu$ mol) から、(S,S)-3,3'-[5,5'-(オキシジイル)ビス-(1H-インドール-2-イルカルボニル)]ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール-8-カルボン酸メチル]が 6.0mg(48%)得られた。

【0076】

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -25° (c=0.20、テトラヒドロフラン)

NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.51(2H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 3.82-3.89(2H, m), 3.87(6H, s), 4.22-4.30(2H, m), 4.50(2H, d, J=10Hz), 4.66(2H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 7.05(2H, dd, J=3Hz, J=9Hz), 7.09(2H, brs), 7.24(2H, d, J=2Hz), 7.51(2H, d, J=9Hz), 7.95(2H, brs), 10.58(2H, brs), 11.73(2H, brs), 13.10(2H, brs)。

【0077】

実施例 7

【0078】

【化 57】

【0075】

5, 5' - from (oxy di yl ) bis -1H-indole -2- carboxylic acid 4.2mg (12.5  $\mu$ mol ), (S, S ) - 3, 3' - [5, 5' - (oxy di yl ) bis - (1 H-indole -2- ylcarbonyl ) ] bis - [1 -chloromethyl -5-hydroxy -7-trifluoromethyl -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -c ] indole -8-carboxylic acid methyl ] 6.0 mg (48%) acquired with same method .

【0076】

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -25° (c=0.20, tetrahydrofuran )

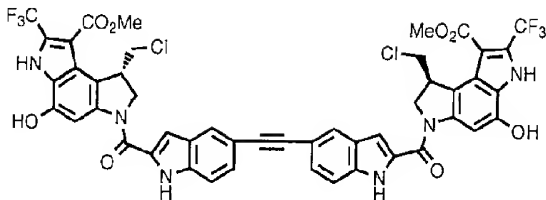
nmr (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.51 (2 H, dd, J=9Hz , J=11Hz ) , 3.82 - 3.89 (2 H, m ) , 3.87 (6 H, s ) , 4.22 - 4.30 (2 H, m ) , 4.50 (2 H, d, J=10Hz ) , 4.66 (2 H, dd, J=9Hz , J=11Hz ) , 7.05 (2 H, dd, J=3Hz , J=9Hz ) , 7.09 (2 H, brs ) , 7.24 (2 H, d, J=2Hz ) , 7.51 (2 H, d, J=9Hz ) , 7.95 (2 H, brs ) , 10.58 (2 H, brs ) , 11.73 (2 H, brs ) , 13.10 (2 H, brs ) .

【0077】

Working Example 7

【0078】

【Chemical Formula 57】



【0079】

同様な方法により 5,5'-(エチンジイル)ビス-1H-インドール-2-カルボン酸 4.3mg(12.5  $\mu$ mol) から、(S,S)-3,3'-(5,5'-(エチンジイル)ビス-(1H-インドール-2-イルカルボニル)]ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール-8-カルボン酸メチル]が 4.6mg(36%)得られた。

【0080】

[ $\alpha$ ] $^{25}_D=+94^\circ$  (c=0.20, テトラヒドロフラン)

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.59(2H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 3.88-3.98(2H, m), 3.94(6H, s), 4.30-4.40(2H, m), 4.59(2H, d, J=11Hz), 4.78(2H, t, J=11Hz), 7.25(2H, s), 7.48(2H, d, J=8Hz), 7.60(2H, d, J=9Hz), 7.96-8.06(4H, m), 10.64(2H, brs), 12.01(2H, s), 13.16(2H, brs)。

【0081】

実施例 8

【0082】

【化 58】

【0079】

5, 5' - from (ethyne di yl) bis -1H-indole -2- carboxylic acid 4.3mg (12.5  $\mu$ mol), (S, S) - 3, 3' - [5, 5' - (ethyne di yl) bis - (1 H-indole -2- ylcarbonyl) ] bis - [1 -chloromethyl -5-hydroxy -7-trifluoromethyl -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -c ] indole -8-carboxylic acid methyl ] 4.6 mg (36%) acquired with same method .

【0080】

[ $\alpha$ ] $^{25}_D=+94^\circ$  (c=0.20, tetrahydrofuran )

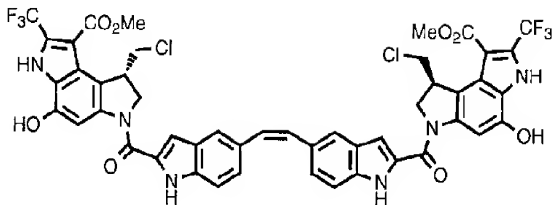
nmr (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.59 (2 H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 3.88 - 3.98 (2 H, m), 3.94 (6 H, s), 4.30 - 4.40 (2 H, m), 4.59 (2 H, d, J=11Hz), 4.78 (2 H, t, J=11Hz), 7.25 (2 H, s), 7.48 (2 H, d, J=8Hz), 7.60 (2 H, d, J=9Hz), 7.96 - 8.06 (4 H, m), 10.64 (2 H, brs), 12.01 (2 H, s), 13.16 (2 H, brs) .

【0081】

Working Example 8

【0082】

【Chemical Formula 58】



【0083】

同様な方法により 5,5'-(Z)-1,2-エチレンジイルビス-1H-インドール-2-カルボン酸 1.4mg(4.0  $\mu$ mol) から、(S,S)-3,3'-[5,5'-(Z)-1,2-エチレンジイルビス-(1H-インドール-2-イルカルボニル)]ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール-8-カルボン酸メチル]が 2.0mg(51%) 得られた。

【0084】

$[\alpha]_D^{25} = +79^\circ$  (c=0.20, テトラヒドロフラン)

NMR(DMSO  $d_6$ )  $\delta$ : 3.53(2H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 3.83-3.97(2H, m), 3.89(6H, s), 4.23-4.34(2H, m), 4.54(2H, d, J=11Hz), 4.73(2H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 7.17(2H, d, J=2Hz), 7.29(2H, s), 7.51(2H, d, J=8Hz), 7.63(2H, d, J=9Hz), 7.85(2H, s), 7.95(2H, s), 10.57(2H, s), 11.78(2H, s), 13.09(2H, s).

【0085】

実施例 9

【0086】

【化 59】

【0083】

5,5'-(Z)-1 and 2-ethylene diyl) bis-1H-indole-2-carboxylic acid 1.4mg from (4.0  $\mu$ mol), (S,S)-3,3'-[5,5'-(Z)-1 and 2-ethylene diyl) bis-(1H-indole-2-ylcarbonyl)] bis-[1-chloromethyl-5-hydroxy-7-trifluoromethyl-1,2,3,6-tetrahydropyrrolo[3 and 2-e]indole-8-carboxylic acid methyl] 2.0 mg (51%) acquired with same method.

【0084】

$[\alpha]_D^{25} = +79^\circ$  (c=0.20, tetrahydrofuran)

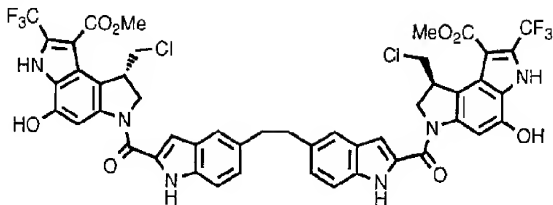
nmr(DMSO  $d_6$ ): 3.53 (2H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 3.83-3.97 (2H, m), 3.89 (6H, s), 4.23-4.34 (2H, m), 4.54 (2H, d, J=11Hz), 4.73 (2H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 7.17 (2H, d, J=2Hz), 7.29 (2H, s), 7.51 (2H, d, J=8Hz), 7.63 (2H, d, J=9Hz), 7.85 (2H, s), 7.95 (2H, s), 10.57 (2H, s), 11.78 (2H, s), 13.09 (2H, s).

【0085】

Working Example 9

【0086】

【Chemical Formula 59】



【0087】

同様な方法により 5,5'--(1,2-エタンジイル)ビス-1H-インドール-2-カルボン酸 4.4mg (12.5  $\mu$ mol) から、(S,S)-3,3'-[5,5'--(1,2-エタンジイル)ビス-(1H-インドール-2-イルカルボニル)]ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール-8-カルボン酸メチル]が 4.2mg(33%)得られた。

【0088】

$[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$  (c=0.20, テトラヒドロフラン)

NMR(DMSO  $d_6$ )  $\delta$ : 3.02(4H,brs), 3.50(2H,t, J=1 Hz), 3.80-3.94(2H,m), 3.88(6H,s), 4.22-4.32(2H,m), 4.51(2H,d, J=1 Hz), 4.68(2H,t, J=10 Hz), 7.06(2H,d, J=1 Hz), 7.17(2H,dd, J=1 Hz, J=9 Hz), 7.41(2H,d, J=9 Hz), 7.51(2H,s), 7.95(2H, brs), 10.55(2H,brs), 11.60(2H,brs), 13.07 (2H,brs)。

【0089】

実施例 10

【0090】

【化 60】

【0087】

5, 5' - from (1 and 2 -ethanedyl) bis -1H-indole -2-carboxylic acid 4.4mg (12.5  $\mu$ mol), (S, S) - [5, 5' - (1 and 2 -ethanedyl) bis - (1 H-indole -2- ylcarbonyl ) bis - [1 -chloromethyl -5-hydroxy -7-trifluoromethyl -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -c ] indole -8-carboxylic acid methyl ] 4.2 mg (33%) acquired with same method .

【0088】

$[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$  (c=0.20, tetrahydrofuran )

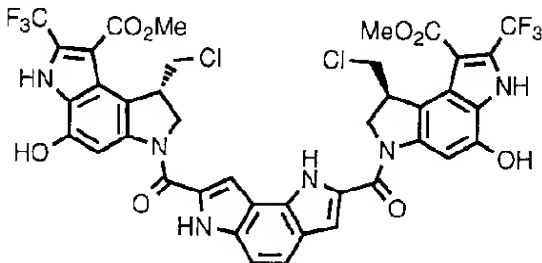
nmr (DMSO  $d_6$ )  $\delta$ : 3.02 (4 H, brs ), 3.50 (2 H, t, J=1 Hz ), 3.80 - 3.94 (2 H, m ), 3.88 (6 H, s ), 4.22 - 4.32 (2 H, m ), 4.51 (2 H, d, J=1 Hz ), 4.68 (2 H, t, J=10 Hz ), 7.06 (2 H, d, J=1 Hz ), 7.17 (2 H, dd, J=1 Hz, J=9 Hz ), 7.41 (2 H, d, J=9 Hz ), 7.51 (2 H, s ), 7.95 (2 H, brs ), 10.55 (2 H, brs ), 11.60 (2 H, brs ), 13.07 (2 H, brs ) .

【0089】

Working Example 10

【0090】

[Chemical Formula 60 ]



【0091】

同様な方法により 1,6-ジヒドロベンゾ[1,2-b:3,4-b']ジピロール-2,7-ジカルボン酸 3.1mg (12.5  $\mu$ mol) から、(S,S)-3,3'-[1,6-ジヒドロベンゾ[1,2-b:3,4-b']ジピロール-2,7-ジイルジカルボニル]ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール-8-カルボン酸メチル]が<sup>6</sup> 4.4mg(39%) 得られた。

【0092】

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +37° (c=0.20, テトラヒドロフラン)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.48-3.57(2H,m), 3.84-3.94(2H,m), 3.89(3H,s), 3.90(3H,s), 4.26-4.38(2H,m), 4.58(1H,d, J=11Hz), 4.62-4.69(2H,m), 4.73(1H,dd, J=9Hz, J=11Hz), 7.26(1H,d, J=2Hz), 7.29(1H,d, J=9Hz), 7.54(1H,d, J=9Hz), 7.77(1H,brs), 8.00(1H,s), 8.01(1H,s), 10.56(1H,s), 10.58(1H,s), 11.92(1H,brs), 12.22(1H,brs), 13.07(1H,s), 13.09(1H,s)。

【0093】

実施例 11

【0094】

【化 61】

【0091】

1 and 6-dihydro benzo from [1 and 2-b:3, 4-b\*] di pyrrole -2, 7-dicarboxylic acid 3.1mg (12.5  $\mu$ mol), (S, S) - 3, 3' - [1 and 6-dihydro benzo [1 and 2-b:3, 4-b\*] di pyrrole -2, 7-di yl di carbonyl] bis - [1 -chloromethyl -5-hydroxy -7-trifluoromethyl -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2-e] indole -8-carboxylic acid methyl] 4.4 mg (39%) acquired with same method .

【0092】

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +37° (c=0.20, tetrahydrofuran )

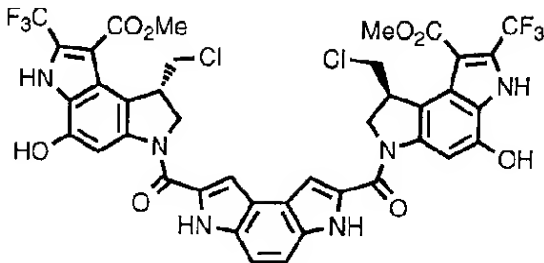
nmr (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.48 - 3.57 (2 H, m ), 3.84 - 3.94 (2 H, m ), 3.89 (3 H, s ), 3.90 (3 H, s ), 4.26 - 4.38 (2 H, m ), 4.58 (1 H, d, J=11Hz ), 4.62 - 4.69 (2 H, m ), 4.73 (1 H, dd, J=9Hz, J=11Hz ), 7.26 (1 H, d, J=2Hz ), 7.29 (1 H, d, J=9Hz ), 7.54 (1 H, d, J=9Hz ), 7.77 (1 H, brs ), 8.00 (1 H, s ), 8.01 (1 H, s ), 10.56 (1 H, s ), 10.58 (1 H, s ), 11.92 (1 H, brs ), 12.22 (1 H, brs ), 13.07 (1 H, s ), 13.09 (1 H, s ).

【0093】

Working Example 11

【0094】

【Chemical Formula 61】



【0095】

同様な方法により 1,6-ジヒドロベンゾ[1,2-b:4,3-b']ジピロール-2,7-ジカルボン酸 3.1mg (12.5  $\mu$ mol) から、(S,S)-3,3'-[1,6-ジヒドロベンゾ[1,2-b:4,3-b']ジピロール-2,7-ジイルジカルボニル]ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール-8-カルボン酸メチル]が<sup>6</sup> 5.0mg(44%) 得られた。

【0096】

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +206° (c=0.20, テトラヒドロフラン)

NMR(DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 3.52(2H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 3.85-3.94(2H, m), 3.88(6H, s), 4.28-4.36(2H, m), 4.62(2H, d, J=10Hz), 4.78(2H, t, J=11Hz), 7.45(2H, s), 7.48(2H, brs), 7.99(2H, s), 10.55(2H, brs), 11.86(2H, s), 13.07(2H, brs)。

【0097】

実施例 12

【0098】

【化 62】

【0095】

1 and 6 -dihydro benzo from [1 and 2 -b:4, 3- b\* ] di pyrrole -2, 7-dicarboxylic acid 3.1mg (12.5  $\mu$ mol), (S, S) - 3, 3' - [1 and 6 -dihydro benzo [1 and 2 -b:4, 3- b\* ] di pyrrole -2, 7-di yl di carbonyl ] bis - [1 -chloromethyl -5-hydroxy -7-trifluoromethyl -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -e ] indole -8-carboxylic acid methyl ] 5.0 mg (44%) acquired with same method .

【0096】

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +206° (c=0.20, tetrahydrofuran )

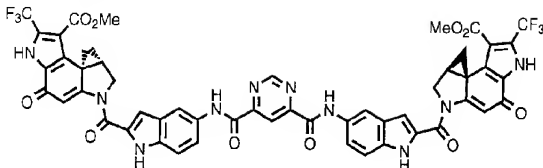
nmr (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 3.52 (2 H, dd, J=9Hz , J=11Hz ) , 3.85 - 3.94 (2 H, m ) , 3.88 (6 H, s ) , 4.28 - 4.36 (2 H, m ) , 4.62(2 H, d, J=10Hz ) , 4.78 (2 H, t, J=11Hz ) , 7.45 (2 H, s ) , 7.48 (2 H, brs ) , 7.99 (2 H, s ) , 10.55 (2 H, brs ) , 11.86 (2 H, s ) , 13.07 (2 H, brs ) .

【0097】

Working Example 12

【0098】

[Chemical Formula 62 ]



【0099】

(S,S)-3,3'-[(4,6-ピリミジンジイルジカルボニル)ビス[(イミノ-1H-インドール-5-ジイル)-2-イルカルボニル]]ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール-8-カルボン酸メチル] 2.8mg(2.4  $\mu$ mol)をアセトニトリル 1.0ml とテトラヒドロフラン 0.1ml に溶解して、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 1.5  $\mu$ l(4.9  $\mu$ mol)を加えアルゴン気流下、室温で5時間攪拌した。

溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィ(テトラヒドロフラン:ヘキサン=10:1)で精製すると黄色結晶の(S,S)-2,2'-[(4,6-ピリミジンジイルジカルボニル)ビス[(イミノ-1H-インドール-5-ジイル)-2-イルカルボニル]]ビス-[6-トリフルオロメチル-1,2,8,8a-テトラヒドロシクロプロパノ[3,2-c]インドール-4(5H)-オン-7-カルボン酸メチル]が2.5mg(94%)得られた。

【0100】

$[\alpha]_D^{25} = +119^\circ$  (c=0.17, テトラヒドロフラン)

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.55(2H, t, J=4Hz), 2.18(2H, q, J=3Hz), 3.52(2H, m), 3.81(6H, s), 4.50(2H, d, J=10 Hz), 4.62(2H, dd, J=5Hz, J=1Hz), 6.92(2H, s), 7.26(2H, s), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 7.76(2H, dd, J=2Hz, J=9 Hz), 8.37(2H, s), 8.69(1H, d, J=2Hz), 9.61(1H, d, J=2 Hz), 10.90(2H, s), 11.89(2H, s), 13.86(2H, br).

【0101】

## 実験例 1

ヒーラ細胞増殖阻害活性: ヒーラ(HeLa) $S_1$ 細胞は2mMのグルタミン、100  $\mu$ g/mlの硫酸カナマイシン、10%の非胎児牛胎児血清を含むイーグルの最小培地(Eagle's Minimal Medium, 日本製薬(株)、東京)中で単層培地として炭酸ガス培養器内、37  $^\circ$ Cで維持された。

【0099】

(S,S)-3,3'-[(4 and 6-pyrimidine di yl di carbonyl) bis [(imino-1H-indole-5-di yl) -2-ylcarbonyl]] bis -[1-chloromethyl-5-hydroxy-7-trifluoromethyl-1,2,3,6-tetrahydropyrrolo [3 and 2-c] indole-8-carboxylic acid methyl] melting 2.8 mg (2.4  $\mu$ mol) in acetonitrile 1.0ml and tetrahydrofuran 0.1 ml, under argon stream, 5 hours it agitated with room temperature 1 and 8-diazabicyclo [5.4.0] -7-undecene 1.5 including the;  $\mu$ mol (4.9;  $\mu$ mol).

Removing solvent, when it refines with silica gel column chromatography (tetrahydrofuran :hexane =10:1), (S,S)-2,2' of yellow crystal - [(4 and 6-pyrimidine di yl di carbonyl) bis [(imino-1H-indole-5-di yl) -2-ylcarbonyl]] bis -[6-trifluoromethyl-1,2,8,8a- [tetrahydroshikuropropano] [c] pyrrolo [3 and 2-c] indole-4 (5H) -on-7-carboxylic acid methyl] acquired 2.5 mg (94%).

【0100】

$[\alpha]_D^{25} = +119^\circ$  (c=0.17, tetrahydrofuran)

nmr (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.55 (2H, t, J=4Hz), 2.18 (2H, q, J=3Hz), 3.52 (2H, m), 3.81 (6H, s), 4.50 (2H, d, J=10Hz), 4.62 (2H, dd, J=5Hz, J=1Hz), 6.92 (2H, s), 7.26 (2H, s), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 7.76 (2H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 8.37 (2H, s), 8.69 (1H, d, J=2Hz), 9.61 (1H, d, J=2Hz), 10.90 (2H, s), 11.89 (2H, s), 13.86 (2H, br).

【0101】

## Working Example 1

[hiira] cell growth inhibiting activity: [hiira] (HeLa)  $S_1$  cell in minimal medium (Eagle's Minimal Medium, Nissui Pharmaceutical Co. Ltd. (DB 69-059-4171), Tokyo) of Eagle which includes non-working conversion fetal calf serum of kanamycin sulfate, 10% of glutamine, 100  $\mu$ g/ml of 2 mM indole carbon dioxide gas incubator, was maintained with 37  $^\circ$ C as the



$1.8 \times 10^3$  個の細胞を 96 ウエルプレートに播種し、翌日から被験化合物と 72 時間接触させた。

モスマンらの方法(Mosmann, T., J. Immunol. Meth., 65, 55-63, 1983)に準じ、3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニールテトラゾリウムブロマイド(MTT)を還元する能力として、化合物処理培養後の生細胞数を測定した。

無処理細胞の生育に対する化合物処理細胞の生育の割合と化合物濃度の関係から算出した 50%阻害濃度として細胞増殖阻害活性を表 1 に示した。

【0102】

#### 実験例 2

コロニ 26 マウス結腸癌に対する効果:  $1 \times 10^6$  個のコロニ 26 細胞を 8 週齢の CDF<sub>1</sub> 雄マウス(日本エルシー(株)、浜松)の腋窩部の皮下に移植し、腫瘍が触指により確認される移植 6 日後に 1 回、尾静脈から化合物を投与した。

化合物投与後 1 週間目に摘出した腫瘍の重量を測定し、化合物投与群の平均腫瘍重量(T)と対照群の平均腫瘍重量(C)の比(T/C)から得られた腫瘍増殖抑制率(TGI%) $= (1 - T/C) \times 100$ をもつて抗腫瘍効果として表 1 に示した。

【0103】

【表 1】

monolayer culture medium .

$1.8 \times 10^3$  seeding it designated cell as 96 well plate ; the compound being tested and 72 hours contacted from next day .

living cell number after compound treatment culture was measured according to method (Mosmann, T., J. Immunol. Meth., 65, 55-63, 1983 ) of moss man and others, 3 - [4 and 5 -dimethyl thiazole -2- yl ] - 2 and 5 -diphenyl tetrazolium bromide as the capacity which reduces (MTT) .

cell growth inhibiting activity was shown in Table 1 as 50% inhibition concentration which was calculated from ratio of growth of compound treated cell for growth of untreated cell and relationship of compound concentration .

【0102】

#### Working Example 2

Effect for cologne 26 mouth colon cancer :  $1 \times 10^6$  cologne 26 cell transplant was designated as subcutaneous of axilla section of CDF<sub>1</sub> female mouth (Japan L. C. Ltd. , beach pine ) of 8 weeks old , the tumor after transplant 6 day which is verified by touching finger the compound was prescribed from one time , tail vein .

After compound prescribing it measured weight of tumor which the avulsion is made 1 th week , it showed in Table 1 as antineoplastic effect even tumor weight of compound treated group (T ) with with tumor growth suppression rate (TGI%) $= (1 - T/C) \times 100$  which is acquired from ratio (T/C ) of even tumor weight (C ) of control group .

【0103】

[Table 1 ]

実施例番号	細胞増殖阻害 HeLaS <sub>3</sub> IC <sub>50</sub> (ng/ml)	抗腫瘍活性 Colon26 TGI % (mg/kg)
1	0.31	92 (0.0156)
2	3.1	86 (0.0625)
3	1.6	84 (0.125)
4	0.0049	84 (0.000977)
5	—	80 (4.00)
6	—	88 (4.00)
7	0.35	82 (0.0313)
8	0.22	90 (0.0313)
9	0.21	87 (0.0313)
10	—	93 (4.00)
11	—	90 (2.00)
12	9.2	77 (0.0313)

【0104】

以上の結果から本発明化合物は、優れた抗腫瘍活性を示した。

【0105】

【発明の効果】

本発明化合物は、優れた抗菌活性及び抗腫瘍活性を有し、しかも癌細胞に対する選択性が高く低毒性である。

本発明化合物には強い殺細胞活性と幅広い安全域での抗腫瘍活性が認められることから、抗癌剤に対する感受性が低下した腫瘍にも有効であるのみならず、癌患者の化学療法による負担の軽減が期待できる。

[0104]

the compound of this invention showed antineoplastic activity which is superior from result above.

[0105]

[Effects of the Invention]

the compound of this invention has antibiotic activity and antineoplastic activity which are superior, furthermore selectivity for cancer cell to be high is low toxicity .

In the compound of this invention from strong shooting cell activity and fact that it can recognize antineoplastic activity with broad safe region , it is effective to also neoplasm where sensitivity for anticancer drug decreases, furthermore, you can expect reduction of burden with chemotherapy of cancer patient .